

**Ostriol und seine Beziehungen
zur Blutgerinnung beim Menschen**

**(Untersuchungen nach in vitro-Zusatz
und bei Patienten mit obliterierender Arteriopathie)**

Dieter Barich

1961

AUS DER
MEDIZINISCHEN POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. W. Seitz

Ostriol und seine Beziehungen zur Blutgerinnung beim Menschen

**(Untersuchungen nach in vitro-Zusatz
und bei Patienten mit obliterierender Arteriosklerose)**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Höheren Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Dieter Barich
Uelzen bei Hannover

München 1961

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:

Professor Dr. W. SEITZ

Dekan:

Professor Dr. W. SEITZ

Tag der mündlichen Prüfung: 19.12.1961



	Seite
I. Einleitung	1
II. Die Aufgabenstellung	2
1) Methodische Aufgabenstellung der Untersuchung	3
2) Die Aufgaben der Untersuchung	10
a) Allgemeine Aufgabenstellung der Untersuchung	10
b) Besondere Aufgabenstellung der Untersuchung	11
III. Die Ergebnisse	12
a) Ergebnisse der Untersuchung	12
b) Ergebnisse der Untersuchung	13
c) Ergebnisse der Untersuchung	14
IV. Zusammenfassung	15
V. Literaturverzeichnis	16
VI. Anhang	17
a) Tabellen	17
b) Zeichnungen	18
c) Photographien	19
d) Berechnungen	20
e) Ergebnisse der Berechnungen	21
f) Ergebnisse der Berechnungen	22
g) Ergebnisse der Berechnungen	23
h) Ergebnisse der Berechnungen	24
i) Ergebnisse der Berechnungen	25
j) Ergebnisse der Berechnungen	26
k) Ergebnisse der Berechnungen	27
l) Ergebnisse der Berechnungen	28
m) Ergebnisse der Berechnungen	29
n) Ergebnisse der Berechnungen	30
o) Ergebnisse der Berechnungen	31
p) Ergebnisse der Berechnungen	32
q) Ergebnisse der Berechnungen	33
r) Ergebnisse der Berechnungen	34
s) Ergebnisse der Berechnungen	35
t) Ergebnisse der Berechnungen	36
u) Ergebnisse der Berechnungen	37
v) Ergebnisse der Berechnungen	38
w) Ergebnisse der Berechnungen	39
x) Ergebnisse der Berechnungen	40
y) Ergebnisse der Berechnungen	41
z) Ergebnisse der Berechnungen	42
VII. Schlusswort	43
VIII. Literaturverzeichnis	44
IX. Anhang	45
a) Tabellen	45
b) Zeichnungen	46
c) Photographien	47
d) Berechnungen	48
e) Ergebnisse der Berechnungen	49
f) Ergebnisse der Berechnungen	50
g) Ergebnisse der Berechnungen	51
h) Ergebnisse der Berechnungen	52
i) Ergebnisse der Berechnungen	53
j) Ergebnisse der Berechnungen	54
k) Ergebnisse der Berechnungen	55
l) Ergebnisse der Berechnungen	56
m) Ergebnisse der Berechnungen	57
n) Ergebnisse der Berechnungen	58
o) Ergebnisse der Berechnungen	59
p) Ergebnisse der Berechnungen	60
q) Ergebnisse der Berechnungen	61
r) Ergebnisse der Berechnungen	62
s) Ergebnisse der Berechnungen	63
t) Ergebnisse der Berechnungen	64
u) Ergebnisse der Berechnungen	65
v) Ergebnisse der Berechnungen	66
w) Ergebnisse der Berechnungen	67
x) Ergebnisse der Berechnungen	68
y) Ergebnisse der Berechnungen	69
z) Ergebnisse der Berechnungen	70

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. Einleitung	7
II. Die Arteriosklerose	8
1) Morphologische Pathogenese der Arteriosklerose	8
2) Zur Ätiologie der Arteriosklerose	10
a) Innervationsstörungen der Gefäße und exogene Einflüsse	10
b) Stoffwechselstörungen der Lipide und Kohlehydrate	11
c) Hormonelle Einflüsse	11
d) Infekte und Allergie	12
e) Zusammenfassung	13
III. Die Blutgerinnung	14
IV. Arteriosklerose, Thrombose und Blutgerinnung	17
V. Östrogene (unter besonderer Berücksichtigung des Östriols)	19
1) Chemie und Metabolismus	19
2) Östrogene Substanzen und ihre therapeutische Wirkungen	20
a) Genitale Wirkungen	20
b) Extragenitale Wirkungen	21
α) Gefäßwirkung und digitalis-ähnliche Effekte der Sexualhormone, sowie chemisch ähnlicher Substanzen	21
β) Östrogene und Atherosklerose	23
γ) Östrogene und Blutgerinnung	25
VI. Experimenteller Teil (Problemstellung und verwendete Methoden)	27
VII. Befunde	30
1) In-vitro-Versuche	30
2) In-vivo-Versuche	37
VIII. Diskussion	45
IX. Zusammenfassung	47
X. Literaturverzeichnis	48

I. EINLEITUNG

Schon seit sehr langer Zeit sind die Krankheitsbilder der obliterierenden Gefässerkrankungen bekannt. Es gibt kaum eine Krankheit, die häufiger vorkommt. Noch heute sterben etwa 40 % der Menschen in den zivilisierten Ländern daran. Der Beginn der Angiopathien auf arteriosklerotischer Basis reicht meist hinunter bis ins dritte Lebensjahrzehnt, bleibt oft lange Zeit klinisch latent und führt meist erst im 5. und 6. Lebensjahrzehnt zu klinischen Manifestationen und lebensbedrohlichen Zuständen.

Seitdem diese Arteriopathien bekannt sind, bemüht sich die Forschung, die Ursachen dieser Gefässkrankheiten zu finden und nach einer wirkungsvollen Therapie zu suchen. Auf Grund der Meinung, dass Ernährungsfehler die Arteriosklerose begünstigen könnten, versucht man durch bestimmte Diät gegen die Angiopathien vorzugehen. Eine Reduzierung der Nahrungsfette, sowie eine Beschränkung der Kalorienzufuhr scheint, besonders bei älteren Patienten einen günstigen Einfluss auf obliterierende Gefässerkrankungen auszuüben. Die Lipoidkonzentrationen im Serum sind bei fettreicher Ernährung erhöht. Dies weist auf eine Beziehung zwischen Lipidstoffwechselstörungen und obliterierenden Prozessen hin. Neben der Regulierung der Ernährung wird ferner eine Reduzierung der Genussgifte empfohlen. So wird in letzter Zeit auf das Rauchen als schädigende Noxe bei Durchblutungsstörungen hingewiesen.

Training der Muskulatur ist im Rahmen dieser allgemeinen prophylaktischen Massnahmen von grossem Wert, da dieses die Fettleibigkeit und die damit oft kombinierte gefässschädigende Hypertonie verhindern und eine Mehrdurchblutung durch günstigere Stoffwechselbedingungen erreichen kann.

Die alten Forschungsergebnisse von ROKITANSKY (93), der obliterierende Gefäss-Prozesse durch Fibrinabscheidungen aus dem Blut bedingt ansprach, werden in jüngster Zeit durch DUGUID (33) erneut vertreten und haben zu wichtigen therapeutischen Massnahmen auf dem Wege der Blutgerinnung geführt. Die Antikoagulantientherapie, deren Ziel eine optimale Gerinnungshemmung ist (41), hat zur Anwendung des Heparins und der Kumarinderivate geführt.

Nachdem RATSCHOW (86) die gefässerweiternde Wirkung der Sexualhormone in der Endstrombahn erkannt hat, finden bereits seit längerer Zeit Sexualhormone im Rahmen der prophylaktischen Massnahmen bei Arteriosklerose als "Substitutionstherapie" Verwendung.

In dieser Arbeit soll geprüft werden, ob das Östriol, eine bereits 1930 entdeckte östrogene Verbindung, die Blutgerinnung von Patienten mit obliterierender Arteriopathie und von "gesunden" männlichen und weiblichen Vergleichspersonen neben der "Gefässwirkung" beeinflusst.

Im Folgenden soll zunächst ein kurzer Literaturüberblick über die heutigen Erkenntnisse auf dem Gebiet der Arteriosklerose, der Blutgerinnung und der Sexualhormone gegeben werden.

II. DIE ARTERIOSKLEROSE

1) MORPHOLOGISCHE PATHOGENESE DER ARTERIOSKLEROSE

Die Arteriosklerose ist makroskopisch dadurch gekennzeichnet, dass sie nie zugleich das gesamte arterielle System befällt, sondern in gewissen Gefässgebieten besonders häufig zu finden ist. Je nach Lokalisation der Gefässwandveränderungen tritt die obliterierende Angiopathie als Extremitätendurchblutungsstörung, als Herzinfarkt bei Beteiligung der Coronararterien, als Apoplexie durch Obliteration von Cerebralarterien, als Schrumpfniere, als Mesenterialinfarkt oder als Erblindung auf, um nur die wichtigsten Krankheitsbilder zu nennen.

Die Ausbreitung des Krankheitsprozesses weist einige Gesetzmässigkeiten auf:

Am frühesten und am stärksten wird meist die Bauchorta betroffen, dann folgen ihre grossen Äste, insbesondere die Aa. iliacae und die Organarterien. Darauf oder sogar vorher werden die Coronarien befallen.

Das Initialstadium der Arteriosklerose besteht nach dem jetzigen Stand der Forschung aus einer Verquellung der Intima, die durch Aufstauung ungeformter, kolloidaler Eiweisssubstanzen und einer interstitiellen Ödemflüssigkeit entsteht (47, 21, 111, 48). Es wird angenommen, dass durch Permeabilitätsstörungen des Endothels der Intima, im Sinne einer Dysorie, Plasmaeiweisskörper in die subendotheliale Zone eindringen und dadurch Ödembildungen herbeiführen (91). Durch Tierexperimente (37) wurde gesichert, dass eine Permeabilitätserrhöhung des Endothels durch toxische Schädigung herdförmige, kolloidale Eiweissinsudationen hervorrufen kann. Dieses wird auch in der Humanpathologie angenommen.

Das subintimale Ödem kann durch Ernährungsstörungen der Gefässwand entstehen. Man stellt sich die Gefässwandernährung folgendermassen vor: Ein Teil der Media und die Intima besitzen keine Kapillaren. Die Versorgung dieser Schichten erfolgt durch einen Säftestrom, der bei den Arterien vom Blut durch das Endothel in die Intima eindringt. Der Abfluss ist gewährleistet durch die Venen der Vasa vasorum oder durch Lymphspalten. Eine ausreichende Versorgung mit Sauerstoff und Nährstoffen ist nur dann gegeben, wenn die Gefässwand ungehindert vom Nahrungsstrom "durchflutet" werden kann. Dieser Strom der Nährlösung durch die Gefässwand ist abhängig vom Blutdruck, der Spannung der Gefässwand und dem Quellungsdruck, sowie von der Viskosität und der Diffusionskraft der interstitiellen Grundsubstanz.

Durch Hypertonie (22) und die damit zusammenhängende physikalisch höhere Spannung der Gefässwand wird bei grösseren Gefässen die Durchsaftung des Gewebes erschwert. Die Folge ist Hypoxie, die

zur Ödembildung Anlass gibt. Gleiches tritt auch bei Altersveränderungen (21) auf, da die Grenzscheidtücke der Gefässwand infolge Hyperplasie erheblich überschritten wird.

Die interstitielle Grundsubstanz neigt zu Polymerisation und "Verdichtung" besonders unter dem Einfluss von Mucopolysacchariden, dem die Fibrozyten durch ständigen Ab- und Umbau entgegenwirken (95). Eine Minderung der "Vitalität" der Fibrozyten führt zu einer Abnahme der Diffusibilität der Grundsubstanz, damit zur Viskositätssteigerung und schliesslich zur Ernährungsstörung. Bei besonders starken Permeabilitätsstörungen (z. B. bei allergischen Erkrankungen) sind subintimale, fibrinoide Ablagerungen im Intima-insudat von v. ALBERTINI (1) beobachtet worden. Diese entstehen durch eine intramurale Gerinnung, die durch das in die Intima eingedrungene Fibrinogen unter Einwirkung der Gewebsthrombokinase hervorgerufen wird.

Die Regenerationsphase eines arteriosklerotischen Ödemherdes beginnt mit der Faserbildung. Diese setzt mit der Entstehung feiner Reticulinfasern ein, dann treten kollagene und auch elastische Fasern auf. Es kann zu zellfreien (47), hyalinen Ablagerungen kommen, die in unmittelbarer Umgebung der kollagenen Fasern gebildet werden, also in jenen Bezirken "verdichteter" Grundsubstanzabschnitte. Das Hyalin ist chemisch kein einheitlicher Körper, sondern besteht aus Stoffgemischen, die in ihrer Anfärbung weitgehend mit dem kollagenen Bindegewebe übereinstimmen. Weiterhin zeigen alternde Formen des Fibrinoids enge Beziehungen zum Hyalin. Es ist nach RATZENHOFER und SCHAUENSTEIN (87) anzunehmen, dass das Hyalin sich aus der eiweissreichen Ödemflüssigkeit und Vorstufen kollagener Fasern bildet. Diese Insudations- und Faserbildungsvorgänge in der Intima führen immer zu einer herdförmigen polsterartigen Intimaverdickung, die in schweren Fällen an englumigen Arterien zum Totalverschluss werden kann. ROTTER (94) fasst das Regenerationsstadium als Narbenstadium einer zurückgehenden Entzündung auf.

Im weiteren Verlauf eines Intima-Prozesses werden sekundär Lipide und Kalziumsalze im Intimainsudat sichtbar. Es entwickeln sich die klinischen Bilder der Lipoidose und Kalzinose.

DIEZEL (31) findet in den Herden freies Cholesterin, Cholesterinester, Neutralfette, Acetalphosphatide, Sphingomyeline und Lipoproteide vor. Es wird der Nachweis erbracht, dass die Lipoid-Eiweiss-Komplexe in frischen arteriosklerotischen Plaques den Sedimentationsklassen angehören, die GOFMAN (40) im Serum von Arteriosklerotikern gefunden hat (Sr. 12-100). Für den plasmogenen Ursprung der Lipide sprechen auch die Untersuchungen GERTLERS (38) und THANNHAUSERS (110), die vermehrt Serumcholesterin und Phospholipide im Serum von Coronarsklerotikern finden, im Gegensatz zu gesunden Kontrollpersonen. Durch diese Lipoidspeicherungen entstehen beetartige Fettpolster, die sogenannten Atherome, in der Intima, die bei Zerfall in das Gefässlumen einbrechen und so zu

atheromatösen Geschwüren werden. Die Kalzinosen, die zu erheblichen Kalkablagerungen führen, können auf dem Boden einer Lipoidose und Hyalonose entstehen. Sie kommen auch schon sehr frühzeitig in nicht arteriosklerotisch veränderten Gefässen vor. Zur Kalkausfällung und Kalkverfestigung ist nach NISHIAMA (70) die Anwesenheit von Mucopolysacchariden notwendig.

Eine andere Entstehungsursache hat die Mediasklerose nach MÖNCKEBERG (63), die abschliessend noch erwähnt werden soll. Sie entwickelt sich auf dem Boden primär in der Mediaschicht auftretender degenerativer Veränderungen und ist charakterisiert durch ausgedehnte Verkalkung der Media.

2) ZUR ÄTIOLOGIE DER ARTERIOSKLEROSE

Im Rahmen dieser Arbeit kann nur auf die wichtigsten Einflüsse, die offenbar zur Arteriosklerose führen, eingegangen werden.

a) Innervationsstörungen der Gefässe und exogene Einflüsse

Diese zur Arteriosklerose führenden Einflüsse beziehen sich auf eine angeborene vasokonstriktorische, dilatatorische oder labil-vasomotorische Erregbarkeitsstörung. Aber nur bei erheblichen vasomotorischen Störungen kann eine krankhafte Veränderung des Gefässnervensystems eine Rolle für einen Gefässwandprozess spielen. Thermische, chemische bzw. toxische, sowie psychische Einflüsse können zu langandauernden spastischen Gefässreaktionen führen. Die dadurch hervorgerufene erhöhte Tonisierung bzw. die langandauernde Drosselung der Blutzufuhr kann in den Gefässen durch Hypoxie starke Verquellungen erzeugen. Auf diese Weise wirken Nässe und Kälte auf das vegetative Nervensystem und geben Anlass zu Gefässinnervationsstörungen. Hitze, Verbrennungen sowie akute Traumen können lokale End- und Thrombangiitiden auslösen. Durch chronische Erschütterungen entstehen zunächst funktionelle Durchblutungsstörungen, die sich zu lokalen arteriosklerotischen und thrombotischen Gefässobliterationen entwickeln können.

Blei- und Arsen-Vergiftungen führen nur in wenigen Fällen durch abnorme Kapillarreaktionen zu arteriosklerotischen Prozessen. An organischen Gefässgiften sind besonders das Histamin und das Ergotamin hervorzuheben.

Histamin bewirkt unter anderem durch starke Gefässerweiterung und Permeabilitätserhöhung einen beträchtlichen Flüssigkeitsaustritt aus der Blutbahn in das Gefässgewebe. Die Folge davon kann eine intramurale Ödematose sein, wie sie besonders EPPINGER bei experimenteller Histaminvergiftung in der Aortenwand beschrieben hat (37).

Das Ergotamin verursacht schwerste Spasmen der Gefäßwände und führt zu primären funktionellen Durchblutungsstörungen. RATSCHOW (82) konnte durch toxische Ergotamingaben eine Rattenschwanznekrose erzeugen.

b) Stoffwechselstörungen der Lipide und Kohlehydrate

Im Vordergrund stehen hier die Lipide im Serum. Bei Tieren (53, 46), die cholesterinreich ernährt werden, entsteht eine Hyperlipidämie. Diese führt durch Überangebot von Cholesterin im Blut zu atheromatösen Veränderungen der Gefäßwand. Nach ZÖLLNER (116) gibt beim Menschen die familiäre und alimentäre Hypercholesterinämie mehr Anlass zu "Lipoidosen ohne stärkere produktive Mesenchymalproliferation und Sklerosierungstendenz". SCHETTLER (97) findet nur bei Herzinfarkten neben der Erhöhung von Lipoproteinen eine Steigerung des Serumcholesterinspiegels. Dies ist aber nach SCHETTLER noch kein Beweis dafür, dass die Serumlipide die Arteriosklerose begünstigen, weil in diesem Zusammenhang auch eine Erhöhung der Thrombosebereitschaft durch vermehrte Serumlipide berücksichtigt werden sollte, die durch Entstehung muraler Thromben Ernährungsstörungen der Gefäßwand im Sinne DUGUIDS begünstigen kann. SCHETTLER stellt fest, dass bei Angina pectoris ohne nachgewiesenen Infarkt sich wesentlich seltener Hypercholesterinämie findet als nach dem Infaktereignis. (Auf die Beeinflussungsmöglichkeiten der Blutgerinnung durch Serumlipide wird noch gesondert eingegangen). Weiter nimmt THANNHAUSER (109) an, dass dennoch familiäre Lipidstoffwechselstörungen, besonders die familiäre Hypercholesterinämie, zu xanthomatösen Gefäßveränderungen führen.

LINDNER (54) stellt einen pathogenen Einfluss auf die Gefäße auch durch Kohlehydratstoffwechselstörungen fest, besonders durch Mucopolysaccharide in Form einer Grundsubstanzvermehrung (z.B. beim Diabetes).

c) Hormonelle Einflüsse

Die Nebennierenrinden-Hormone wirken auf die Permeabilität des Endothels (Doca: permeabilitätssteigernd; Cortisone: -vermindernd) und auf die mesenchymale Aktivität ein. (Cortisone hemmen die Entwicklung des Mesenchyms; Doca hingegen hat eine proliferative Tendenz). Ihr Mineral-Effekt ist verantwortlich für die Ödematose der Gefäße.

Die Nebennierenrinden-Hormone sind nur als Therapie der Arteriosklerose begünstigenden Krankheiten (bes. allergische und rheumatische Erkrankungen) anwendbar, wirken jedoch selbst nicht direkt auf arteriosklerotische Veränderungen ein. Eine Steroid-Therapie

kann in zu hohen Dosen schwere Nekrosen an den Akren hervorru-
fen (10).

Bei schweren Hypothyreosen, (Myxödem) findet man meist eine Erhöhung der Lipide im Serum, besonders des Choleste-
rins und der Phosphatide. Ob das chronische Myxödem Einfluss auf die Entstehung der Arteriosklerose hat, wird sehr unterschiedlich beurteilt. SCHAUB (96) verneint die allgemeine Disposition des Myx-
ödemkranken zur Arteriosklerose, während SCHETTLER (98) schon bei myxödematösen Kindern schwere Atheroskerosen beobachtet hat. Eine Substitutionstherapie mit Schilddrüsenhormonen scheint in die-
sen Fällen angebracht zu sein.

Auf die Gefäßwirkung der Sexualhormone wird in ei-
nem späteren Kapitel eingegangen.

d) Infekte und Allergie

Nach Infektionskrankheiten, Herdinfekten (Cholecystitiden und rheumatischen Erkrankungen) und Allergien wird das Auftreten von Durchblutungsstörungen auf entzündlicher Basis beobachtet (11). Man nimmt heute an, dass durch die permeabilitäts-toxische Wir-
kung der nach Infekten und Allergien im Blut auftretenden Bakterien-
toxine die arteriosklerotischen Prozesse begünstigt werden.

Die Auswirkung einer Allergie auf das Gefäßsystem in Form einer Angiitis ist folgendermassen zu verstehen: Durch Antigen-
Antikörper-Reaktionen werden toxische Abbauprodukte frei, die zu einem Intima-Ödem der Gefäßwand führen können. Es handelt sich hier um histaminähnliche Substanzen (EPPINGER (37)).

Nach RÖSSLE (92) soll sich in der Gefäßwand selbst eine An-
tigen-Antikörper-Reaktion abspielen, die auf einer "allergischen Umstimmung des Gefäßwandmesenchyms" beruht. Die dabei entste-
henden toxischen Produkte verbleiben in der Gefäßwand und rufen Gewebsveränderungen hervor.

Diese Zusammenstellung der atherogenen und arterioskleroti-
schen Wirkungen erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit, sondern soll nur dazu beitragen, die Vielfalt der die Arteriosklerose begünsti-
genden Einflüsse aufzuzeigen.

e) Zusammenfassung

Nachfolgend noch ein zusammenfassendes Schema, das die fördernden Einflüsse auf die Entwicklung arteriosklerotischer Prozesse aufzeigt:

- I. Äussere Ursachen (Einflüsse der Ernährung):
 Überhöhte Kalorienzufuhr,
 Überhöhte Fettaufnahme und dadurch gestörte Leberfunktion,
 Störungen des Gleichgewichtes der gesättigten und ungesättigten
 Fettsäuren mit darauffolgender Vermehrung des Fettgehaltes
 im Blut,
 Squalen als Vorstufe von Cholesterin (in pflanzlichen Produkten),
 Unterwertige Zufuhr von
 Cholin (Lecithin)
 Eiweiss (Albumin)
 Vitamine A und E
 Vitamine B₆ und C
 Phytosterine

- II. Im Körper selbst entstanden (die Arterienwände be-
 treffend):
 Hämodynamische Faktoren = Blutdruckfaktoren,
 Hormonale Einflüsse,
 Störungen der Grenzflächenenergie durch mangelhafte Hydratation,
 Unterwertige Biosynthese von Phospholipiden,
 Erhöhte Cholesterinsynthese in Intima und Media,
 Störungen des Abtransportes von Cholesterin,
 Nierenerkrankungen und damit verbundene Albuminverluste.

- III. Krankheitsursachen allgemeiner Art:
 Vererbung,
 Hypertension (Kochsalz),
 Hypoglykämie und damit verbundene transitorische Störung der
 Fettverwertung,
 Diabetes,
 Hypothyroidismus,
 Psychische Spannung (Stress),
 Mangelhafte Bewegung,
 Nikotinmissbrauch durch Bewegungsmangel und Stress bedingt,
 Medikamentenmissbrauch,
 Durch Antibiotika hervorgerufene Störung der Koprosterinbil-
 dung (G. SCHETTLER).

III. DIE BLUTGERINNUNG

Es ist mit dem Leben nicht vereinbar, dass das zirkulierende Blut in den Gefässen gerinnt. Andererseits muss bei Eröffnung der Gefässwand möglichst schnell ein Verschluss herbeigeführt werden, damit der Blutverlust nicht zu gross wird. Das kann eine vorübergehende Kontraktion des verletzten Gefässes und für die Dauer die Gerinnung des Blutes beim Verlassen des Gefässlumens erreichen. Zu diesen Eigenschaften des Blutes ist, wie man sich vorstellen kann, ein komplizierter Regler- und Steuerungsmechanismus notwendig.

Seitdem MORAWITZ (64) das klassische Grundschema der Blutgerinnung aufgestellt hat, beschäftigen sich viele Forscher mit gerinnungsphysiologischen Fragen. Obgleich diese klassische Gerinnungstheorie noch heute in ihren Grundzügen Gültigkeit besitzt, erscheint sie nach dem jetzigen Stand der Forschung ergänzungsbedürftig. Im fliessenden Blut werden eine grosse Anzahl von Akzeleratoren und Inhibitoren gefunden, die die Vorgänge der Gerinnung sehr komplizieren. Eine Beschränkung auf die wichtigsten Grundlagen für die vorliegenden Untersuchungen ist daher im Rahmen dieser Arbeit unerlässlich.

Der Gerinnungsvorgang ist nach MORAWITZ in drei Phasen eingeteilt:

- I. Phase: Umwandlung des Prothrombin in Thrombin unter Einwirkung von Kalzium und Thromboplastin (Thrombokinas).
- II. Phase: Das gebildete Thrombin wandelt Fibrinogen in Fibrin um.
- III. Phase: Retraktion des Gerinnsels.

Diese Theorie hat heute eine wesentliche Erweiterung gefunden, als man entdeckte, dass mit dem Beginn der 1. Phase bereits ein Teil der Gerinnung abgelaufen ist: Die Aktivierung des Thromboplastins, die als Vorphase bezeichnet wird.

A. VORPHASE:

An der intravasalen Thromboplastinaktivierung sind folgende Faktoren beteiligt:

1) Die Oberfläche der Gefässe

Wichtig für das Flüssigbleiben des Blutes im Gefässsystem ist die Unbenetzbarkeit der Gefässendothelien, die nach COPLEY (25) aus einem dünnen endovasalen Fibrinfilmm gebildet werden. Dadurch wird die Adhärenz von Plasmabestandteilen verringert, die Blutströmungsgeschwindigkeit erhöht und damit die Gefässintegrität bewahrt. Ist der Fibrinfilmm an einer Stelle unterbrochen, zerfallen die Thrombozyten in Gegenwart von Kalzium und setzen die in ihnen enthaltenen Gerinnungsfaktoren frei. Durch diesen Vorgang werden die Plasmafaktoren aktiviert (74), und damit wird die Gerinnung ausgelöst.

2) Ionisiertes Kalzium ist sowohl am Thrombozytenzerfall und dem Freisetzen ihrer Gerinnungsfaktoren, als auch am weiteren Ablauf der Vorphase beteiligt.

3) Der Thrombozytenfaktor 3

Dieser Faktor stammt aus den zerfallenen Thrombozyten.

4) Die im Plasma normalerweise vorkommenden Faktoren VIII, IX, X. Der Faktor VIII wird auch als Antihäemophiles Globulin A (AHF), Faktor IX als Antihäemophiles Globulin B (Christmasfaktor) bezeichnet. Beim Fehlen oder bei Blockade dieser Plasmafaktoren tritt das klinische Zustandsbild der Häemophilie auf (28).

5) Das Thromboplastin

Das Plasmathromboplastin entsteht aus dem Zusammenwirken der unter 1 - 4 genannten Faktoren (74, 113).

Abgesehen von diesem Plasmathromboplastin enthalten fast alle Körperzellen gerinnungsaktive Substanzen, die man als Gewebsthromboplastin bezeichnet. Sie ist nach Freisetzen aus den Geweben gleich gerinnungsaktiv. Besonders reichhaltig kommt sie in der grauen Substanz des Gehirns, in der Plazenta und Schilddrüse vor, auch alle Gefässwände enthalten erhebliche Mengen an Gewebsthromboplastin (113). Bei Läsionen des Intimaendothels kann das Blut mit dem Gewebsthromboplastin in Verbindung treten und gerinnen.

Ablauf der Vorphase:

Das aktive Plasmathromboplastin entsteht aus dem Thrombozytenfaktor 3 und den Faktoren VIII, IX, X. Die Reaktion wird durch Kalzium und benetzbare Oberflächen katalysiert.

I. PHASE:

Die beteiligten Faktoren sind der Thrombozytenfaktor 1, das aktive Plasmathromboplastin, der Faktor V (Proaccelerin), der Faktor VII (Proconvertin) und ihre gerinnungsaktiven Formen. Die Faktoren V und VII werden in der Leber gebildet und sind im normalen Blut als gerinnungsinaktive Substanzen vorhanden.

Das Zusammenwirken der einzelnen Gerinnungsfaktoren der ersten Phase ist im einzelnen noch nicht geklärt, es wird daher auf eine Darstellung der verschiedenen Theorien darüber in diesem Zusammenhange verzichtet.

II. PHASE:

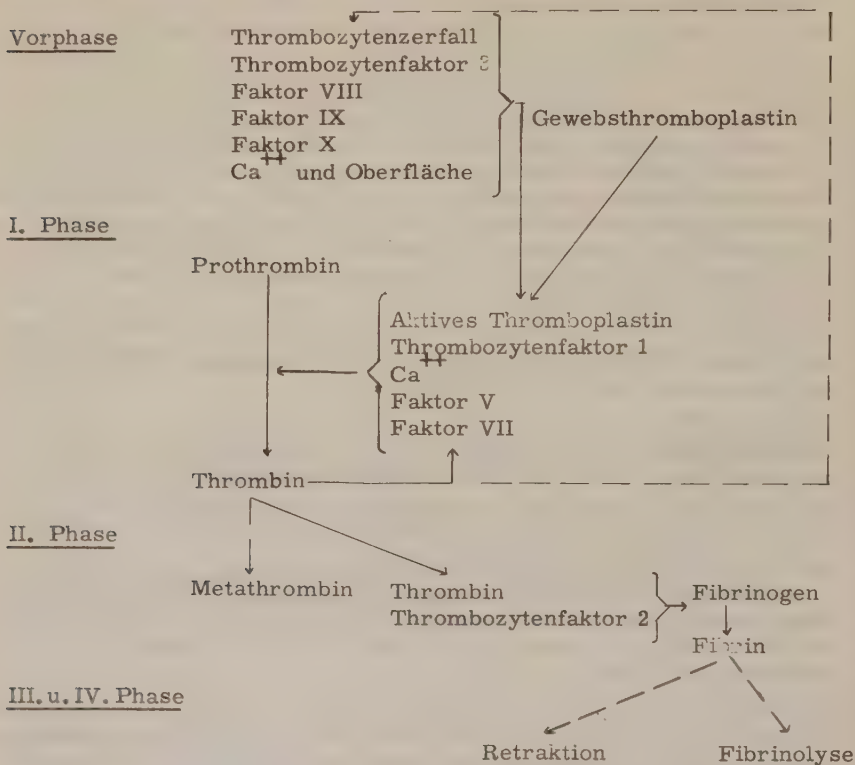
In diesem Abschnitt der Gerinnung entsteht aus Fibrinogen das Fibrin. Das Fibrinogen ist der grösste, normalerweise im Blut vorkommende Eiweisskörper. Seine Bildungsstätte ist das RES der Leber. Nach DEUTSCH (27) wird das Fibrinogen in Gegenwart des Thrombozytenfaktors 2 durch Thrombin in Fibrin umgewandelt. Die Fibrinmoleküle polymerisieren und bilden dadurch die Fibrinfasern. Das überschüssige Thrombin wird sofort durch Antithrombine inaktiviert. Auf diese Weise wird eine Kettenreaktion verhindert, die über die lokalen Erfordernisse hinausgehen würde.

III. UND IV. PHASE:

Als Grundlage für die vorliegende Arbeit sind die beiden letzten Phasen der Blutgerinnung von untergeordneter Bedeutung, deshalb soll hier nur ganz kurz auf die abschliessenden Vorgänge eingegangen werden.

In der III. Phase setzt die Retraktion des Gerinnsels ein, die durch den Plättchenzerfallsfaktor das "Retraktozym" ausgelöst wird. Gleichzeitig mit der Retraktion beginnt als IV. Phase die Fibrinolyse, die Auflösung des Gerinnsels durch proteolytische Fermente.

Um die Gerinnungsvorgänge des Blutes zusammenzufassen, sei abschliessend das folgende Schema angegeben:



IV. ARTERIOSKLEROSE, THROMBOSE UND BLUTGERINNUNG

Neuere Forschungsergebnisse weisen darauf hin, dass die Entstehung der Arteriosklerose in engem Zusammenhang mit der Blutgerinnung steht.

Die Thrombose beginnt mit einer Thrombozytenagglutination (50) bzw. mit einer Ablagerung von Thrombozyten (25), deren Ursache eine Läsion der mit einem Fibrinfilz überzogenen Intima ist. Durch den Zerfall der abgelagerten Thrombozyten werden ihre Gerinnungsfaktoren ins Blut ausgeschwemmt, und es kommt, wenn nicht genug Inhibitoren im Blut vorhanden sind, zur Fibrinbildung. Eine andere Möglichkeit der Entstehung des Fibrins besteht in der Einschwemmung von aktiver Gewebsthrombokinase, die durch Verletzungen der Gefäßwand herbeigeführt wird (113, 29, 30). Das so gebildete Fibrin ist das Gerüstwerk des Thrombus, in dem sich nun aus dem strömenden Blut Leukozyten und Erythrozyten ansammeln. Die parietale Abscheidungsthrumbose kann so weit fortschreiten, dass es zur Obliteration des Gefäßes kommt. Dadurch entstehen prästatische Aufstauungen des Blutes und schliesslich wird eine Stase hervorgerufen. Dieser Vorgang führt einerseits zur Bildung eines sekundär durch die Gerinnung des aufgestauten Blutes entstandenen Stagnationsthrumbus, andererseits kann es die Ursache der Entstehung einer Arteriosklerose auf der Basis einer Ernährungsstörung des Gewebes sein. Auf diese Weise erkennt man, wie eng das thrombotische und arteriosklerotische Geschehen miteinander verknüpft sind. Die Thrombose entsteht nur auf dem Boden einer benetzbaren Oberfläche (52), die durch ödematöse, stark entzündliche, arteriosklerotische (3) Polster der Intima hervorgerufen wird; während sich andererseits eine Arteriosklerose auf dem Boden thrombotischer Gefäßverengungen entwickeln kann. Thrombosebegünstigend wirkt grundsätzlich die Strömungsverlangsamung des Blutes.

Vor allem aber führen Gerinnungsstörungen zu erhöhter Thrombosebereitschaft. Der Grund dafür könnte einerseits in einer zu hohen Konzentration der Gerinnungsfaktoren, andererseits aber auch in einer Insuffizienz des Inhibitorensystems zu suchen sein. Man hat eine allgemeine Global- und in Gerinnungseinzelfaktoren nachweisbare Gerinnungserhöhung des Blutes bei obliterierenden Krankheitsprozessen in letzter Zeit gefunden. WALCHER u. M. fanden eine signifikante Erhöhung der Heparintoleranz, des Faktor V bei obliterierender Arteriopathie (112). Auch NOLTE-BILAUDELLE (71) stellte bei organischen Durchblutungsstörungen die Vermehrung des Faktor V fest. Vermutlich ist bei diesen Erkrankungen ebenfalls die Fibrinolyse gehemmt (68). Bei der nach fettreichen Mahlzeiten auftretenden Lipämie ist die Viskosität und die Gerinnungsfähigkeit des Blutes erhöht, und deshalb kommen vermehrt Coronarthrombosen vor. Nach den Untersuchungen von MAGLAGAN und BILLIMORIA (56) steigt der Faktor V nach Butterbelastung an, womit die Thromboplastinaktivität zunimmt, während das Antithrombin abfällt.

Weiterhin stellte WITTE (114) als wichtige physiologische Funktion des Blutgerinnungssystems die Steuerung der Gefässpermeabilität dar. An der Wanderungsgeschwindigkeit markierter Plasmabestandteile beobachtete er eine Erhöhung der Gefässpermeabilität bei verringerter Gerinnbarkeit des Blutes. Es wäre durchaus möglich, dass eine gesteigerte Gerinnungsneigung (z.B. bei der Thrombophilie) zu einer Herabsetzung der Gefässpermeabilität, und damit zu einer hypoxydotischen Gefässschädigung führt.

DUGUID (34) weist besonders auf Gefässwandthromben als Entstehungsursache einer Arteriosklerose hin. Bei der Ausbildung der Wandthromben kommt es meist nicht zu einer massiven Thrombosierung, sondern zu schalenartig aufeinandergelagerten Fibrinabscheidungen. Diese Ablagerungen werden immer wieder mit Endothel überzogen und führen nach vollständiger Organisation zu einer fibrösen Verdickung der Gefässwand. Damit wird schliesslich die Grenzschichtdicke überschritten und die Permeabilität gestört, also der Boden für die Entwicklung arteriosklerotisch veränderter Prozesse geschaffen.

Die Tatsache, dass Komplikationen der Arteriosklerose, die zu Obliterationen der betreffenden Gefässe führen, thrombotischer Natur sind, hat zur prophylaktischen Therapie mit Antikoagulantien geführt. Das Hauptproblem einer erfolgreichen Antikoagulantientherapie liegt in einer optimalen Steuerung der Gerinnungshemmung (41). Zur dafür erforderlichen Langzeitbehandlung ("long-term-therapy") haben sich Kumarinderivate als besonders geeignet erwiesen. Zur Initialbehandlung, besonders bei embolischen Komplikationen, wird im allgemeinen die Therapie mit Heparin bzw. Heparinoiden eingeleitet. Ob den weiblichen Sexualhormonen bzw. dem Östriol auch eine solche blutgerinnungshemmende Wirkung zukommt, soll unter anderem im Folgenden dargelegt werden.

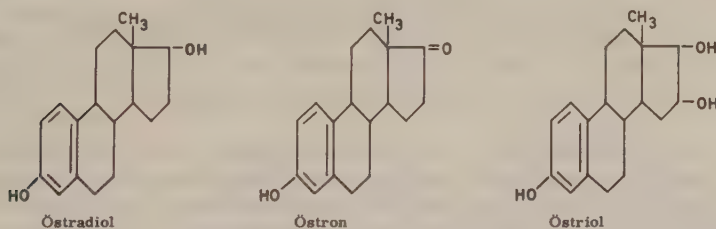
V. ÖSTROGENE

(unter besonderer Berücksichtigung des Östriols)

1) CHEMIE UND METABOLISMUS

Die weiblichen Sexualhormone, auch Östrogene genannt, sind chemisch gesehen Abkömmlinge des Cholesterins. Man bezeichnet solche Verbindungen als Steroide. Die östrogenen Hormone: Östron (BUTENANDT, DOISY (1929)), Östriol (MARRIAN (1930)) und Östradiol-17-beta (DOISY (1935)) sind weiterhin dadurch ausgezeichnet, dass der erste Sechsering aromatisch ist und durch Einfügung einer OH-Gruppe Phenolcharakter erhält. Diese Tatsache ist wichtig für ihre Extraktion aus den Geweben, dem Blut und dem Urin. Es gelang, die östrogenen Hormone im Corpus luteum, im Follikel, in der Plazenta, im Hoden und in der Nebennierenrinde nachzuweisen, die alle mit grösster Wahrscheinlichkeit auch Produktionsstätten sind. In den letzten Jahren konnten einige weitere Östrogene aus dem menschlichen Harn isoliert werden (57, 58), die interessante Aufschlüsse über den Östrogenstoffwechsel geben (59), deren biologische Eigenschaften jedoch noch nicht ausreichend bekannt sind.

Formeln:



Primär wird wahrscheinlich Östradiol gebildet und intermediär in Östron und Östriol umgewandelt.

Den Metabolismus der Östrogene im menschlichen Organismus stellt sich BROWN (17) folgendermassen vor: Durch Oxydation wird Östron entweder zum 16-alpha-Hydroxyöstron, das dann zum Östriol reduziert, oder zum 16-beta-Hydroxyöstron umgewandelt, das sich zum 16-Epiöstriol umformt. Auch PEARLMAN (75) konnte nach Injektion von Östradiol und Östron zeigen, dass vermehrt Östriol ausgeschieden wird und dass also als Endprodukt im Östrogenmetabolismus das Östriol anzunehmen ist.

Bezeichnend für Schwankungen des Östrogenspiegels im weiblichen Organismus sind die Veränderungen in der Produktion während des menstruellen Zyklus. Dieses Phänomen kann an der Exkretion am besten demonstriert werden. Im Urin werden Östrogene immer in der Ovulations- und der Lutealphase des Zyklus vermehrt ausge-

schieden (15). Dazwischen liegen mehr oder weniger starke Senkungen der Ausscheidung östrogenen Substanzen. Eine vermehrte Östrogenausscheidung ist ausserdem bei der Schwangerschaft, sowie bei chronischen Lebererkrankungen, Uterus- und Nebennierenrindentumoren zu finden.

Das Östriol wurde zuerst 1930 von MARRIAN (60) und von DOISY u. M. (32) aus dem Urin schwangerer Frauen isoliert. Ferner ist dieses Hormon auch noch in der Galle, im Mekonium und im männlichen Samen, sowie im Blut beider Geschlechter gefunden worden. Man nimmt an, dass die Plazenta im Gegensatz zum Ovar auch Östriol bildet (18).

Das Östriol ist das wichtigste Östrogen im menschlichen Blutplasma. Es kommt dort in veresterter Form, möglicherweise als Glucuronid vor. Zwei Drittel der Gesamtöstriolmenge im Blut ist an Lipoproteide (Cohns Fraktion III-o) gebunden (106). Von HERTZ u. M. können ein schneller Anstieg, sowie ein sehr schnelles Abfallen des östrogenen Plasmaspiegels nach Infusionen von weiblichen Sexualhormonen gezeigt werden (45). Wichtig dabei für die Hormontherapie ist es, dass nach Injektionen Östriol länger in tierischen Geweben nachgewiesen werden kann als Östron (117).

2) ÖSTROGENE SUBSTANZEN UND IHRE THERAPEUTISCHEN WIRKUNGEN

a) Genitale Wirkungen

Das Östradiol ist am stärksten wirksam. Es wird als solches oder als Dipropionsäureester bei Unterfunktion des Ovars verwandt, namentlich zur Anregung des Schleimhautaufbaues in der ersten Phase des Zyklus, da es einen stark proliferativen Reiz auf das Endometrium ausübt. Östron hat eine schwächere Wirkung auf diesem Gebiete, während hier das Östriol unwirksam ist. Deshalb wurde lange Zeit das Östriol therapeutisch nicht angewandt. Nach den Erkenntnissen von PUCK (79) und ARTHNER (2) jedoch bestehen die Wirkungen des Östriols in einer Stimulierung der extrauterinen Teile, d.h. der Cervix, Vagina und Vulva. Nach PUCK (80) ist deshalb dieses Sexualhormon bei Pruritus der Vulva, bei bestimmten Formen von Dysmenorrhöen, Cervicitis, Kopitis, Ulcera der Vagina und auch bei klimakterischen Beschwerden indiziert. Hervorgehoben wird hierbei neben der zuverlässigen Wirkung das Fehlen von Blutungsgefahr und von Störungen des Zyklus, weil Östriol im Gegensatz zu Östradiol und Östron nicht auf das Corpus uteri einwirkt.

b) Extragenitale Wirkungen

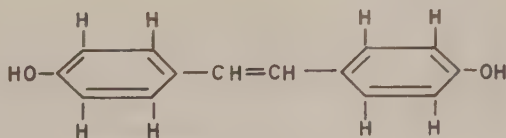
2.) Gefässwirkung und digitalis-ähnliche Effekte der Sexualhormone, sowie chemisch ähnlicher Substanzen

Besonders RATSCHOW hat sich auf dem Gebiet der Sexualhormone und ihrer vasodilatatorischen Gefässwirkung verdient gemacht. Er konnte den Beweis der Gefässwirkung der Sexualhormone am Verhindern einer Rattenschwanznekrose erbringen (84). Injiziert man weissen Ratten täglich 0,5 mg Ergotamintatrat, kommt es nach 24 Stunden zu schweren Durchblutungsstörungen des Schwanzes, welcher nach drei bis vier Tagen nekrotisch ist. Behandelt man diese Tiere vor- und nachher mit spezifischen Geschlechtshormonen, indem täglich Testoviron bzw. Progynon gespritzt wird, gehen die Durchblutungsstörungen zurück oder treten gar nicht erst auf. Die Sexualhormone erweisen sich hierbei als spezifisch, d.h. Progynon schützt nur Weibchen, Testoviron nur Männchen (85).

Bei Affen und Kaninchen demonstrierten BARUK u. M. die vasodilatatorische Wirkung des Follikelhormons bei Messungen der cerebralen Durchblutung (7).

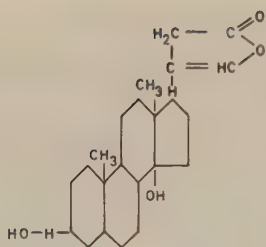
Wesentlich wirksamer in ihrer Gefässaktivität sind die Stilböstrole, die als Follikulinersatzstoffe synthetisch hergestellt werden. Sie zeigen fast alle Wirkungen des Follikelhormons und sind nicht sexualspezifisch (84). Diese synthetischen Substanzen haben chemisch nur wenig Beziehungen zu den Steroiden. Ein wichtiges Stilben ist das 4,4-Dioxystilben, das auch Stilböstrol genannt wird, und von dem sich eine Reihe therapeutisch angewandter Derivate ableiten.

Formel:

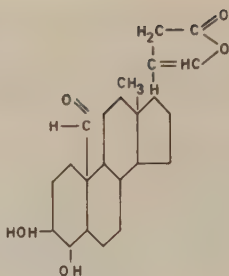


Stilböstrol

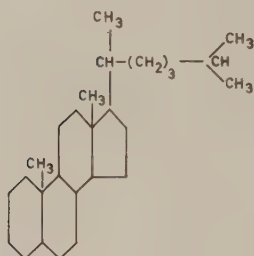
Es stellt sich weiterhin anhand des Ergotamintestes die Gefässwirksamkeit aller chemisch den Sexualhormonen verwandten Substanzen heraus; Digitalisgenine, Gallensäuren, Androgene, Östrogene und Stilbenverbindungen. Die Formeln seien noch einmal aufgezeigt:



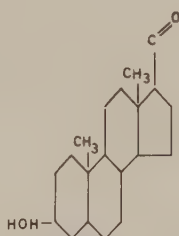
Digitoxin



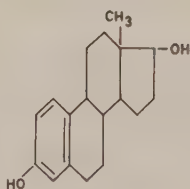
Strophantin



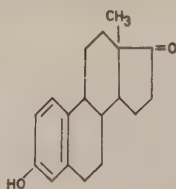
Cholansäure



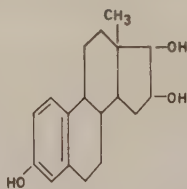
Androsteron



Östradiol

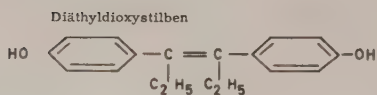


Östron

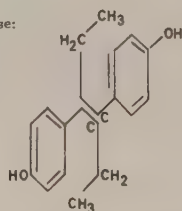


Östriol

oder in anderer Schreibweise:



Diäthyldioxystilben



Hierbei ist nun die strukturelle Ähnlichkeit zu Östrogenen ersichtlich.

Die Gefäßwirksamkeit der Sexualhormone wird unter anderem durch die Mobilisierung des Acetylcholins erklärt, das auch einen therapeutischen Einfluss seinerseits bei peripheren Durchblutungsstörungen entfaltet (86). Bei Stilbenpräparaten wird jedoch die Acetylcholinaktivierungstheorie abgelehnt (62).

Auch beim Menschen steigern die Sexualhormone die Durchblutung der Peripherie, indem sie die terminale Strombahn erweitern und die Sauerstoffutilisation verbessern (84). Sie steigern ferner die Ökonomie der Muskelleistung, indem sie die energetischen Substanzen in der glatten Muskulatur anreichern und (bes. männl. Sexualhormone) durch Assimilierung von Albumin, Glykogen und Phosphagenen in der Herz- und Kreislaufmuskulatur verbesserte Stoffwechselbedingungen schaffen (83).

Am insuffizienten Herzen entfalten die Keimdrüsen, bes. die Androgene, digitalisähnliche Effekte (9, 84). Die weiblichen und männlichen Geschlechtshormone bewirken im vegetativen System eine Vorherrschaft des Parasympatikus. Dadurch bewirken die Sexualhormone eine bessere Schleimhaut- und Splanchnicusgebietsdurchblutung, sowie eine Lymphocytose und Eosinophilie (83). Gelegentlich wird eine Verminderung des Grundumsatzes (83) und Blutdruckabfall bei Hypertonie im Tierversuch (105, 103); und beim Menschen (108, 66, 35) beobachtet.

Die auf diesen Wirkungen beruhenden klinischen Erfolge erstrecken sich vor allem auf die peripheren Durchblutungsstörungen (20, 67, 101).

(3) Östrogene und Atherosklerose

Es ist bekannt, dass junge Frauen im geschlechtsreifen Alter sehr wenig arteriosklerotische und thrombotische Veränderungen an den Gefäßen aufweisen (5). Noch im geschlechtsreifen Alter stehen die beiderseits ovariectomierte Frauen, zeigen autopsisch einen bemerkenswerten Anstieg von coronarsklerotischen Veränderungen gegenüber nicht ovariectomierten Frauen des gleichen Alters (115, 88). Diese Tatsache also, dass Durchblutungsstörungen besonders häufig sind bei sexueller Insuffizienz, namentlich auch in der Menopause, demonstriert, dass die Ovarialhormone offenbar einen Einfluss auf die Ausbreitung der Arteriosklerose bzw. Thrombose ausüben.

Erstmalig wurde von SNAPPER (100) 1932 in Wien bei Männern und Frauen mit obliterierenden Gefässerkrankungen Follikelhormon angewandt, und zwar konnte er an einem Fall mit Gangrän des Amputationsstumpfes die ausgezeichnete Wirkung östrogenen Substanzen demonstrieren. Offenbar wird durch den proliferativen Effekt der Östrogene die Heilung von Epitheldefekten (Ulcus cruris, Brandwunden u. a.) begünstigt.

Man nimmt an, dass Veränderungen der Lipoidkonzentrationen des Blutes in der Pathogenese der Arteriosklerose von Bedeutung sein können (5). So hat man bei Patienten mit rezidivierenden Coronar-

thrombosen eine Erhöhung des Gesamtcholesterins und der Serumphospholipide festgestellt. Das erhöhte Gesamtcholesterin bei Coronar-erkrankungen resultiert aus dem veränderten Serumspiegel der veresterten Fraktion. Es liegt bei diesen Erkrankungen also eine Störung in den Lipoid-Zusammenhängen vor, die auf einem Anstieg der kolloidalen Anteile des Serums beruht (38). Auch nach BARR (6) bestehen eindeutig sexualspezifische Unterschiede in der Lipoid-Konzentration und -Verteilung im Blute, und zwar sowohl in der Reaktion auf Heparin nach Fettbelastung als auch in der Mastzellenzahl. Weiter konnte gezeigt werden, dass der Serumlipoidspiegel durch Ovarialhormone reguliert werden kann (6). Durch Tierexperimente wurde von KATZ u. M. (78) u. a. der Beweis erbracht, dass eine Fütterungsatheromatose besonders der Coronarien durch Östradiol günstig beeinflusst oder sogar völlig zum Verschwinden gebracht wird, während die Östrogene nicht auf die Atherome der Aorta und anderer Gefäße einwirken. Mit diesem Effekt geht eine Verminderung des Gesamtcholesterins und eine Vermehrung der Phospholipide einher (65, 76, 77, 78, 102). Auch beim Menschen können ähnliche, aber nicht so konstante Einflüsse der Östrogene beobachtet werden. In den meisten östrogen-behandelten Fällen zeigt sich ein Rückgang des Serumcholesterins, der Neutralfette der Sedimentationsklassen Sf 47-500 (Spez.-Gew. 1, 21), der elektrophoretisch ermittelten β -Lipoproteide, und eine Zunahme der α -1-Lipoproteide und der Phospholipide (13, 14, 72, 89, 90, 104). Die Verminderung des Serumcholesterins durch die Östrogene findet eine Erklärung darin, dass schon seit langem der stimulierende Effekt des Follikelhormons auf das retikulo-endotheliale System (RES) bekannt ist (69), das eine wesentliche Rolle im Cholesterinstoffwechsel spielt (43). Nicht nur an Hand der Erhöhung des Serumcholesterinspiegels durch Blockierung des RES (19), sondern auch durch die Stimulierung dieser Zellen, welche zu einem schnelleren Abfall des Blutcholesterinspiegels führt (42), wurde die Beteiligung dieser Zellen nachgewiesen. Auf diese Weise kann man den Einfluss der Follikelhormone auf den Cholesterinstoffwechsel, der bei arteriosklerotischen Prozessen gestört zu sein scheint, zu erklären versuchen.

Auch die Stilbene sind auf dem Gebiet des Lipoidstoffwechsels wirksam (36). Es konnte gezeigt werden, dass bei Männern, die mit hohen Stilböstrol-Dosen behandelt wurden, die vorhandene Coronarsklerose sich erheblich besserte (88).

Auf Grund der Normalisierungstendenz pathologisch veränderter Serumlipide durch Östrogene können somit eventuell auch Besserungen arteriosklerotischer Prozesse erreicht werden. Eine einheitliche Auffassung herrscht jedoch in der Literatur nicht vor.

Fehlschläge in der Therapie mit Sexualhormonen sind immer wieder beschrieben worden (73, 39). RATSCHOW meint diese durch Unterdosierungen oder Hemmungseffekte in der Wirkungsentfaltung der Geschlechtshormone erklären zu können.

Abschliessend sind nach RATSCHOW (83) erfolgversprechende Indikationen der Sexualhormone dargelegt:

Östrogene und Stilbene:

Endangiösen, Angiopathien, Akrozyanose, Regulations- und Schwangerschaftshypertonus.

Androgene:

Angina pectoris, Herzmuskelerkrankungen.

Östrogene und Blutgerinnung

Die Wirkung der Östrogene auf die Blutgerinnung ist sehr umstritten. Hierzu existieren noch recht wenige Arbeiten. MARIONI u. M. (55) haben im Tierexperiment bei Hunden nach einer einmaligen Gabe von 10 mg Östrogen ein vermehrtes Auftreten von Prothrombin und Thrombozyten im Blut nachgewiesen. Während die Gesamtgerinnungszeit und Gerinnselretraktion unbeeinflusst blieben. MARIONI behauptet, dass die Prothrombin- und Thrombozytenzunahme blutstillend wirkt, was den therapeutischen Effekt der Östrogene bei Hämorrhagien erklären könnte. Auch JOHNSON (49) konnte mit intravenösen Gaben von Östrogenen bei Hunden die Aktivität von Prothrombin und Faktor V rasch für einige Stunden steigern. Gleichzeitig erfolgte eine Abnahme der Antithrombinaktivität. CROIZAT (26) weist darauf hin, dass beim Menschen das Ovar eine gewisse ätiologische Rolle bei den hämorrhagischen Diathesen spielt, deren Ursache in einer pathologischen Durchlässigkeit der Gefässwand besteht. Weiterhin ist nach CROIZAT die hormonelle Beeinflussung des Ovars für die Bildung der Blutplättchen und für die Aktivierung ihrer Funktion von Bedeutung. Nach seiner Meinung scheint besonders die erste Phase der Blutgerinnung von diesen hormonalen Einflüssen nicht unabhängig zu sein. Klinische Berichte über hämostatische Effekte östrogenen Substanzen liegen von JAKOBSON, MENDER, HALL und URSIN-HOLM sowie von BLEEKER vor, die nicht unwidersprochen blieben (11a). COONER und BORROS und BORCHGREVINK u. M. konnten keinerlei hämostatische Wirkung in ausgedehnten experimentellen und klinischen Untersuchungen mit doppeltem Blindversuch feststellen (11a).

In diesem Zusammenhange sind die Untersuchungen über die Schwankungsmöglichkeiten von Gerinnungsfaktoren während des Menstrualzyklus von Interesse. Seit langem wird ein prämenstrueller Abfall der Blutplättchen anerkannt. CATEL (24) führt ihn auf die Wirkung des Corpus-luteum-Hormons zurück. SCHULZ (99) hat das Fibrinogen in Abhängigkeit vom Zyklus bestimmt und findet am ersten Tag der Regelblutung die niedrigsten Werte. BELLER und GRAF (8), die übrigens keine Veränderungen der Faktoren des Prothrombinkomplexes im Zyklusverlauf nachweisen können, stellen auch bei den Faktoren VIII und IX keine sicheren zyklusbedingten Schwankungen fest. In der Arbeit von HENGSTMANN und KLIEN (44) wird die Wirkung von injiziertem Östradiolbenzoat und Progesteron

auf die Blutgerinnung in Abhängigkeit vom menstruellen Zyklus getestet. Diese Untersuchungen ergaben eine deutliche Steigerung des Faktor V und eine geringe Aktivitätsvermehrung der Faktoren II und VII nur in der Proliferationsphase, während das Östradiol in der Sekretionsphase keinen Einfluss auf die Blutgerinnung erkennen liess. Progesteron wirkt antagonistisch zum Östradiol (44).

MICHON (61) glaubt das Krankheitsbild der Hämophilie durch Östradiol günstig beeinflussen zu können. Dagegen sprechen die experimentellen Untersuchungen SZIRMAIS (107), der den natürlichen Follikelhormonen keine Wirkung auf die Koagulation zubilligt, während Stilben in wenigen Fällen die Prothrombinzeit verlängert. In diesem Zusammenhange ist es interessant, dass die Empfindlichkeit gegenüber Heparin durch Östradiolbenzoat gesteigert werden kann (23).

Aus der Literaturzusammenstellung und ihrer Besprechung geht deutlich hervor, dass auf dem Gebiete der östrogenen Wirkungen hinsichtlich der Blutgerinnung die bisherigen Forschungsergebnisse noch zu keiner einheitlichen Auffassung geführt haben. Die Aufgabe dieser Arbeit besteht darin, experimentell zu dieser Frage beizutragen.

VI. EXPERIMENTELLER TEIL

(Problemstellung und verwendete Methoden)

Durch Bestimmung einer Reihe von Einzelkomponenten des Gerinnungssystems soll festgestellt werden, welche Wirkungen das Östriol auf die Blutgerinnung von Patienten mit obliterierender Arteriopathie und von "gesunden" männlichen und weiblichen Vergleichspersonen ausübt.

Die untersuchten Personen können in drei Gruppen zusammengefasst werden:

- 1) Patienten mit klinisch manifesten Durchblutungsstörungen, die oszillo- bzw. angiographisch gesichert wurden.
- 2) Männliche "gesunde" Vergleichspersonen ohne obliterierende Arteriopathie, sowie ohne nachweisbaren pathologischen Organbefund, insbesondere ohne Leberparenchymschäden.
- 3) Weibliche "gesunde" Vergleichspersonen vor und nach der Menopause.

Blutabnahme:

Aus der Cubitalvene werden 20 ml Citratblut (2,0 ml Na-Citrat + 18,0 ml Blut) entnommen. Für die Untersuchungen wird grundsätzlich Citratplasma verwendet, das nach Zentrifugieren (7 min bei 2500 rpm) und abschliessendem Abhebern gewonnen wird.

Thrombozytenzählung:

Methode nach FEISSLY und LUDIN (Phasenkontrastmethode): Es wird bis zur Marke 0,5 in einer Leuko-Pipette Citratblut und bis zur Marke 11 3%ige Cocain-Chlorhydratlösung aufgezogen. Der Zusatz von Cocainlösung bewirkt vollständige Hämolyse. Diese Lösung muss mindestens 4 Stunden auf das Citratblut einwirken. Dann füllt man die Zählkammer (nach NEUGEBAUER) und zählt die Thrombozyten unter dem Phasenkontrastmikroskop. Es werden von jedem Citratblut drei Kammern ausgezählt, und der Mittelwert aus den drei Einzelwerten errechnet.

Verwendete Reagentien:

Natrium-Citrat (3,8 %, neutral)
m/40 CaCl_2 -Lösung

(Behringwerke)

Thromboplastin-Lösung "Roche"
(Thrombokinas zur Bestimmung der
Thromboplastinzeit)

(Hoffmann-La Roche)

Test-Thrombin (60 NIH/Amp.)

(Behringwerke)

Faktor V Reagens

(zur Schnellbestimmung) lyophil getrocknet
Enthaltend: Prothrombin, Thromboplastin,
Faktor VII, Fibrinogen

(Behringwerke)

Faktor VII-Reagens

(zur Schnellbestimmung) lyophil getrocknet

Enthaltend: Faktor V, Thromboplastin,

Fibrinogen

(Behringwerke)

Prothrombin Reagens

(zur Schnellbestimmung) lyophil getrocknet

Enthaltend: Faktor V, VII, Thromboplastin

Fibrinogen

(Behringwerke)

Diäthylbarbitursäure Pufferlösung

(ph 7,6)

(Behringwerke)

Sol. Cocain hydrochl. 3 %

(5 ml/Amp.)

Östriol:Ovestin (peroral): 250 γ /Tabl.

Ovestin (Inj.): Org. 491, 3 Amp. à 10 mg

Res. P. 2598

(N. V. Organon-Oss, Holland)

Standard Normal Plasma

Dade Reagents Inc. (USA)

Verwendete Methoden der Gerinnungsanalyse:

Diese Bestimmungen werden im Wasserbad (Gerinnungsthermostat nach JÜRGENS und BELLER) bei 37° C ($\pm 0,5^\circ$ C) in Spezialröhrchen (Lichte Weite: 7 mm; Länge: 6,8 cm) durchgeführt. Man pipettiert das Plasma in diese Röhrchen und durch Rühren mit einer Platinöse wird nach Zusatz der entsprechenden Reagentien der genaue Endpunkt der Gerinnung bestimmt. Die Zeit von der Zugabe der Reagentien bis zum Gerinnungseintritt wird mit der Stoppuhr gemessen. Jeder Wert resultiert aus mindestens vier Einzelbestimmungen, die gemittelt werden.

1) REKALZIFIZIERUNGSZEIT

Es werden 0,2 ml Citratplasma in die Gerinnungsröhrchen pipettiert und 2 min (37° C) vorgewärmt. Dann werden 0,2 ml einer m/40-CaCl₂-Lösung, die mindestens 15 min vorgewärmt wurde, zugesetzt und die Gerinnungszeit gemessen.

Prinzip: Durch den Zusatz einer optimalen Kalziumchlorid-Menge werden die Citratwirkungen im Plasma aufgehoben und normale Gerinnungsverhältnisse durch den Zusatz von Ca-Ionen geschaffen. Die Rekalzifizierungszeit kann praktisch von allen Gerinnungsfaktoren beeinflusst werden. Bis zu einem gewissen Grade bestimmt sie die Aktivität des plasmaeigenen Thromboplastins und wird deshalb zur Erkennung von hämorrhagischen Diathesen und zur Kontrolle der Heparinwirkung im Blut oft verwandt.

2) THROMBOPLASTIN-ZEIT (Quick-Wert)

Thromboplastinlösung wird im Verhältnis 1 : 1 mit m/40-CaCl₂-Lösung versetzt und 15 - 20 min bei 37° C vorgewärmt. Auf 0,1 ml Plasma werden 0,2 ml von diesem Gemisch in die Röhrchen pipettiert und die Gerinnungszeit gestoppt.

Die Thromboplastinzeit (Quick-Wert in Prozenten) ist ein Mass für den Prothrombinkomplex des zu untersuchenden Plasmas. Die Bestimmung wird noch von den Faktoren V und VII, sowie in geringem Masse vom Fibrinogen beeinflusst. Sie dient zur Überprüfung der ersten Gerinnungsphase.

3) THROMBIN-ZEIT

Eine Ampulle Test-Thrombin (60 NIH/Amp.) wird in 10 ml aqua bidest. gelöst und ca. 30 min bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Auf 0,2 ml Plasma (2 min bei 37° C vorgewärmt) wird 0,1 ml Thrombinlösung = 0,6 NIH pipettiert und die Gerinnungszeit gemessen.

Prinzip: Zum Plasma wird eine optimale Thrombinmenge hinzugegeben und dann die Umwandlungszeit von Fibrinogen in Fibrin gemessen. Diese Bestimmung gibt Aufschluss über den Antithrombinspiegel im Blut.

4) REIN-PROTHROMBIN-, FAKTOR V- UND FAKTOR VII-BESTIMMUNG

Rein-Prothrombin- (bzw. Faktor V- und Faktor VII-) Reagens wird in 1 ml aqua bidest. pro Ampulle aufgelöst. Das Plasma wird für diese Untersuchungen im Verhältnis 1 : 20 mit Diäthylbarbitursäure-Puffer (ph 7,6) verdünnt. Zu 0,2 ml Plasmaverdünnung werden nach Vorwärmen (2 min bei 37° C) 0,2 ml Reagens in die Röhren pipettiert. Nach 25 sec kommt 0,1 ml CaCl_2 -Lösung hinzu. Gemessen wird die Zeit von der Zugabe der CaCl_2 -Lösung bis zum Eintritt der Gerinnung.

Prinzip: Dem Plasma werden alle Gerinnungsfaktoren mit Ausnahme der zu untersuchenden im Überschuss zugesetzt. Dadurch kann die Rein-Prothrombin-, Faktor V- und VII-Aktivität direkt ermittelt werden.

5) FIBRINOGEN-BESTIMMUNG

10 ml Citratplasma werden im Reagenzglas 15 min bei 37° C vorgewärmt und dann mit 10 ml CaCl_2 -Lösung versetzt. Man dreht einen Glasstab so lange in diesem Gemisch, bis sich das ausfallende Fibrin aufgewickelt hat. Der Glasstab mit dem Fibrin wird dreimal je 10 min lang in frischem aqua dest. gewässert und kommt anschliessend 10 min lang in Azeton und ca. 10 min in Aether. Das Fibrin kann nun vom Glasstab abgestreift, in einem Thermostat getrocknet und anschliessend gewogen werden. Der Citrat-Verdünnungsfaktor wird dazu addiert und der Fibrinogengehalt des Plasmas in mg% bestimmt.

VII. BEFUNDE

1) IN-VITRO-VERSUCHE

Die Gerinnungsaktivitäten wurden an Mischplasmen (Plasmen von mindestens 2 - 5 gesunden oder kranken Versuchspersonen) in vitro ermittelt. Bei diesem Versuch wurde den Mischplasmen Östriol in geometrisch abnehmender Konzentration zugesetzt und 2 min nach Einwirken des Hormons die Gerinnungsfaktoren bestimmt. Für jeden Versuch wurden 3 - 4 verschiedene Mischplasmen verwendet.

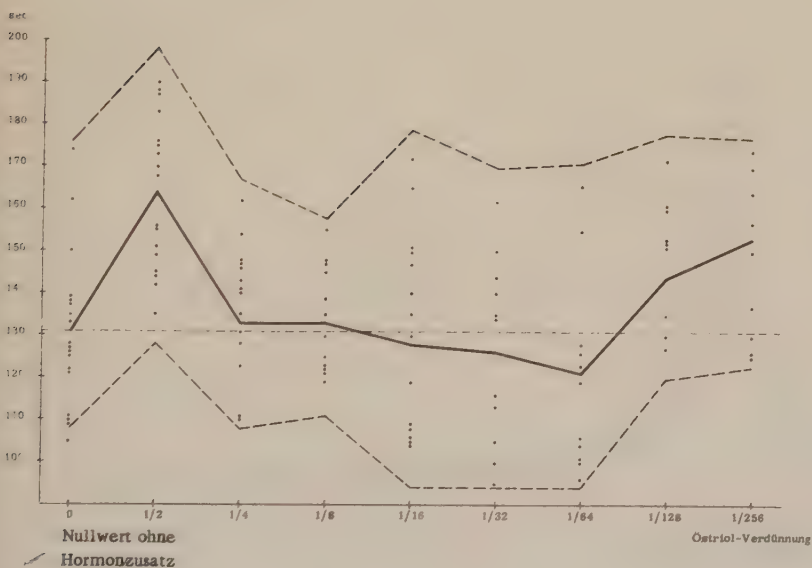
Zur Erklärung der "In-vitro-Abbildungen" (Abb. 1-6):

Auf der Ordinate der graphischen Darstellungen sind die jeweils gemessenen Gerinnungszeiten, auf der Abszisse die Hormonkonzentrationen angegeben. Die ausgezogene Kurve jeder Abbildung ergibt sich aus den Mittelwerten aller erhaltenen Einzelwerte (Punkte in der Abbildung). Durch die gestrichelten Kurven (ober- und unterhalb der ausgezogenen Kurve) wird die Variationsbreite sichtbar gemacht. Die gestrichelte Gerade gibt den Normwert (ohne Hormonzusatz) an, damit eine Relation zwischen Normwert und allen anderen Punkten der Kurve erkennbar ist.

1) REKALZIFIZIERUNGSZEIT

Ansatz: 0,2 ml Plasma + 0,1 ml physiologische Kochsalzlösung (beim Nullwert) bzw. 0,1 ml Hormonverdünnung in geometrisch abnehmender Konzentration ($1/2$, $1/4$ $1/256$) + 0,2 ml CaCl_2 -Lösung.

ABBILDUNG 1: Rekalcifizierungs-Zeit



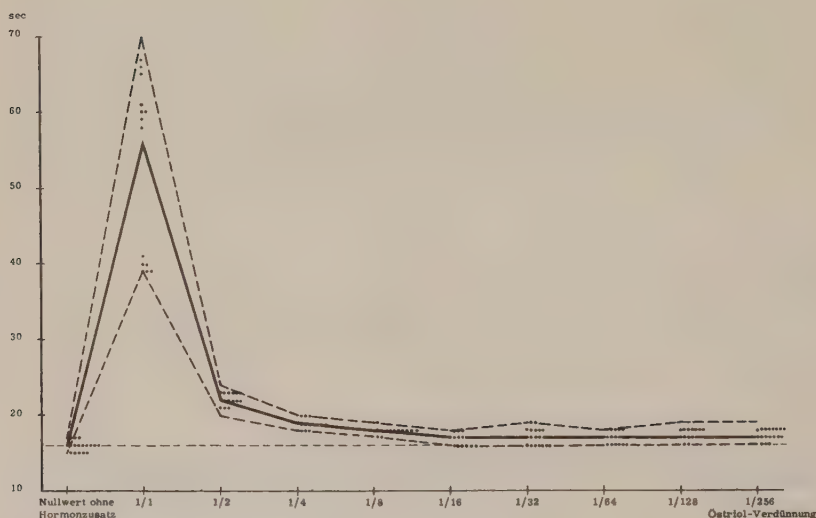
Legende zu Abbildung 1:

Eine geringe Verlängerung der Rekalcifizierungszeiten von ca. 33 sec gegenüber dem Nullwert ist nur bei der unphysiologischen Östriol-Konzentration 1 : 2 erkennbar. Dies entspricht 0,5 mg Östriol im Ansatz. Die bei den höchsten Verdünnungen beobachteten Gerinnungszeit-Verlängerungen sind bei der bekannt hohen Streuung der Rekalcifizierungs-Methode irrelevant.

2) THROMBINPLASTIN-ZEIT (Quick-Wert)

Ansatz: 0,1 ml Plasma + 0,1 ml physiol. NaCl-Lösung bzw. 0,1 ml Hormonverdünnung (1 : 1, 1 : 2 1 : 256) + 0,2 ml Thromboplastin-CaCl₂-Gemisch.

ABBILDUNG 2: Thromboplastin-Zeit (Quick-Wert)



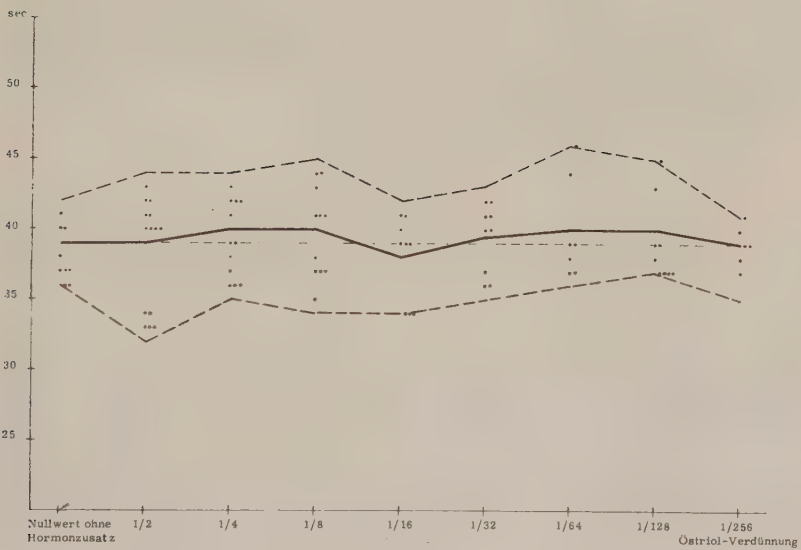
Legende zu Abbildung 2:

Hier ist ein deutlicher Anstieg der ermittelten Gerinnungszeiten bei unphysiologisch hohen Konzentrationen (Östriol-Zusatz unverdünnt und 1 : 2 = 1,0 mg bzw. 0,5 mg Östriol im Ansatz) erkennbar. Bei allen niedrigeren Hormonzusätzen kann kein Anstieg der Thromboplastinzeiten festgestellt werden.

3) THROMBINZEIT

Ansatz: 0,2 ml Plasma + 0,1 ml physiol. NaCl-Lösung (beim Nullwert) bzw. 0,1 ml Hormonverdünnung (1 : 1, 1 : 2, 1 : 4 1 : 256) + 0,1 ml Thrombinlösung.

ABBILDUNG 3: Thrombin-Zeit



Legende zu Abbildung 3:

Bei allen Östriolkonzentrationen, auch bei der höchsten, ändern sich die Thrombinzeiten nicht.

4) REIN-PROTHROMBIN-, FAKTOR V- UND FAKTOR VII-AKTIVITÄTEN

Ansätze: 0,2 ml Plasmaverdünnung (1 : 20 mit Diäthylbarbitursäure-Puffer) + 0,1 ml physiol. NaCl-Lösung (beim Nullwert) bzw. 0,1 ml Hormonkonzentration (1 : 1, 1 : 2, 1 : 4 1 : 256) + 0,2 ml Faktoren-Reagens + 0,1 ml m/40 CaCl_2 -Lösung.

Legende zu Abbildung 4 (Rein-Prothrombin), Abbildung 5 (Faktor V), Abbildung 6 (Faktor VII):

Bei diesen drei Gerinnungsfaktoren ergibt sich nahezu der gleiche Befund:

Nur bei der Einwirkung von Hormonkonzentrationen 1 : 1 und 1 : 2 (1,0 und 0,5 mg Östriol im Ansatz, ganz gering beim Faktor V bei der Konzentration 1 : 4 (0,25 mg Östriol im Ansatz) ergeben sich Verlängerungen der Gerinnungszeiten; alle anderen Bestimmungen mit niedrigeren Hormonzugaben liegen im Streubereich des Nullwertes. Daraus ist abzuleiten, dass auch hier nur unphysiologisch hohe Konzentrationen auf die Reinprothrombin-, Faktor V- und Faktor VII-Aktivitäten wirksam sind.

ABBILDUNG 4: Rein-Prothrombin

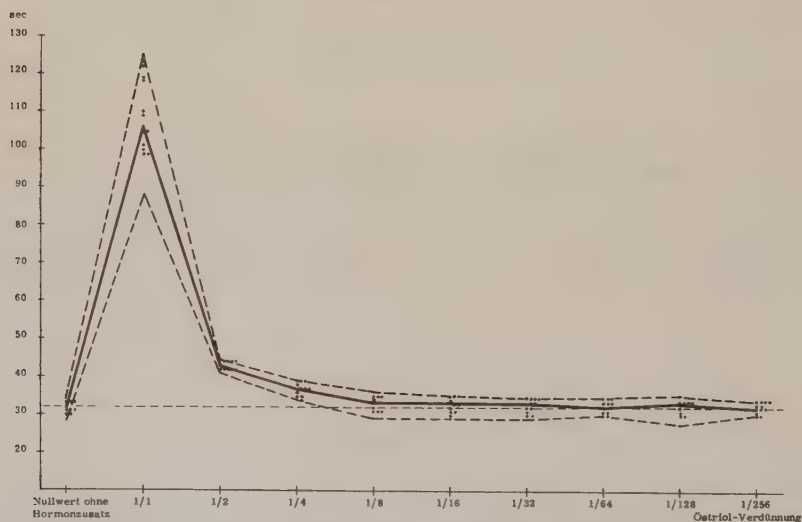


ABBILDUNG 5: Faktor V

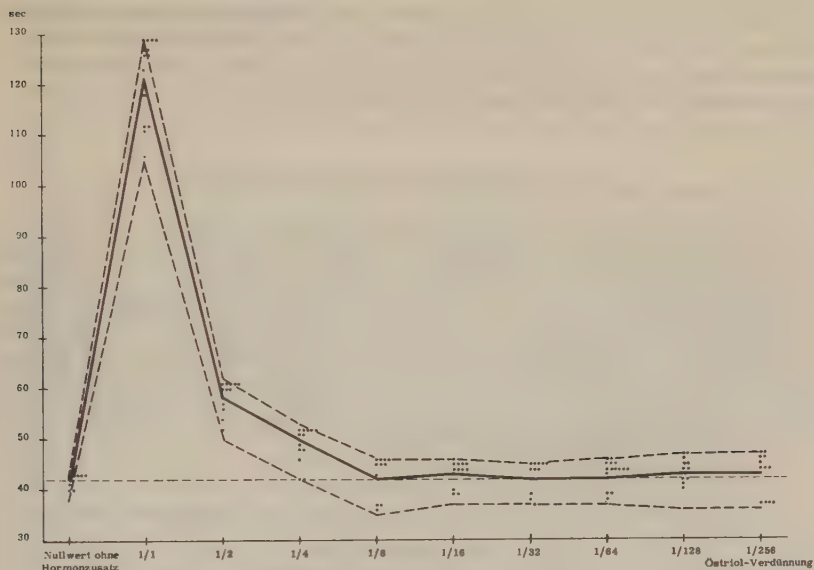
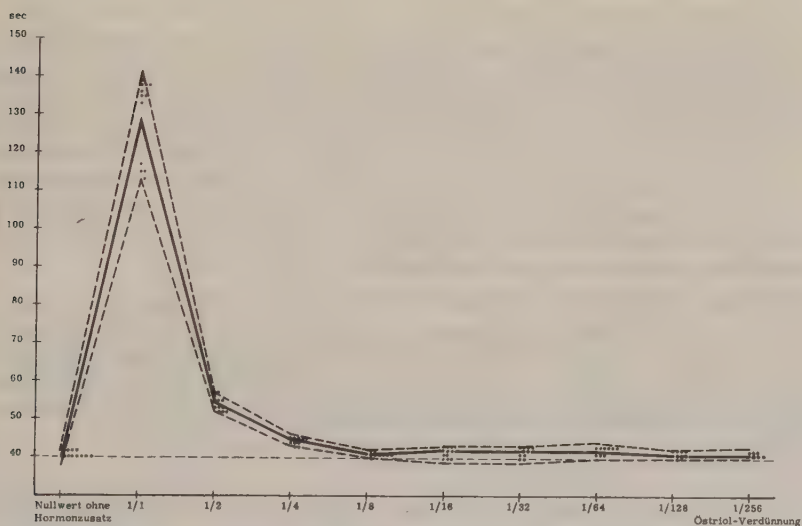


ABBILDUNG 6: Faktor VII



Zusammenfassung der In-vitro-Befunde:

Am Human-Mischcitratplasma werden bei den beschriebenen Methoden nur bei unphysiologisch hohen Östriolkonzentrationen Verlängerungen der Gerinnungszeiten erzielt. Die Thrombinzeit ändert sich jedoch auch bei der höchsten Dosierung nicht.

2) IN-VIVO-VERSUCHE BEIM MENSCHEN

a) Versuchspersonen aller drei oben genannten Gruppen (Patienten mit obliterierender Arteriopathie, "gesunde" männliche und "gesunde" weibliche Vergleichspersonen) erhalten eine einmalige i.v. Injektion von 20 ml Östriol in 2 ml Lösungsmittel (Präparat: Ovestin der Organon-Werke). Blutentnahmen erfolgen im Allgemeinen 5, 15, 30 und 60 min nach sowie kurz vor der Injektion. Die Thrombozyten werden aus dem Citratblut gezählt und bei jeder Blutprobe aus dem gewonnenen Citratplasma folgende Gerinnungsmethoden durchgeführt:

- 1) Rekalzifizierungszeit (Rek.-Zt.)
- 2) Thromboplastin-Zeit (Quick)
- 3) Thrombin-Zeit (Thr.-Zt.)
- 4) Rein-Prothrombin-Bestimmung (R.-Pt.-Zt.)
- 5) Faktor V-Bestimmung (Faktor V)
- 6) Faktor VII-Bestimmung (Faktor VII)
- 7) Thrombocytenzahl (Thromboc.)
- 8) Fibrinogen (F' gen)

Ergebnis Tabellen 1a, 1b, 1c:

Es zeigt sich, dass bei allen drei Gruppen bei den verschiedenen Blutabnahmezeiten nach einer einmaligen i.v. Injektion von 20 mg Östriol (Ovestin) keine signifikanten Beeinflussungen der untersuchten Gerinnungsaktivitäten zu erkennen sind. Die geringen Streuungen besonders der Thrombozytenzahlen, des Fibrinogens und der Rekalzifizierungszeiten liegen noch in der Streubreite der verwendeten Methoden. Die bei den Versuchspersonen 1 (Tabelle 1c) und 3 (Tabelle 1b) erheblich abweichenden Thrombinzeiten sind auf Chargenunterschiede der verwendeten Reagentien zurückzuführen.

b) Versuchsteilnehmern aller drei Gruppen werden i.v. 10 Injektionen zu je 20 ml Östriol (Ovestin) innerhalb von 14 Tagen gegeben. Vor Injektionsbeginn, sowie nach fünf und zehn Injektionen erfolgen vor und 15, 30, 60 min nach der jeweiligen Injektion Bestimmungen der Gerinnungsaktivitäten, der Thrombozytenzahl und des Fibrinogens.

Ergebnis Tabelle 2:

Die Dauerinjektionen zeigen keine Veränderungen der Gerinnungsfaktoren bei männlichen Patienten sowie bei gefäßgesunden männlichen und weiblichen Vergleichspersonen. Siehe Tabelle 2 (Mittelwerte von jeweils zwei Versuchspersonen der oben genannten 3 Gruppen).

Alle Versuchspersonen fühlten sich nach dieser Dauer-Injektionsbehandlung subjektiv gebessert. Die Verträglichkeit der Hormongaben war sehr gut. Die Wirkung des Östriols ist nicht auf Grund einer Gerinnungsänderung, sondern wahrscheinlich durch den erweiternden Effekt auf die Endstrombahngefäße (RATSCHOW) sowie durch die vitalisierende Östrogenwirkung bei männlichen und weiblichen Personen zu erklären.

c) (Tabelle 3) "Kranke" Männer erhalten 750 gamma Östriol (Ovestin in Tablettenform) pro die. Vor und nach etwa 1 - 9 Monate langer Behandlung werden die gleichen Untersuchungen wie bei 2a und b durchgeführt. Die Untersuchungen der Ovestin-Langzeitbehandlung ergeben keine signifikanten Änderungen der Gerinnungsaktivitäten, des Fibrinogens und der Thrombozytenzahlen (Tabelle 3). Die geringfügigen Differenzen zwischen einigen Werten vor und nach der Behandlung sind beim Vergleich mit den jeweiligen S. N. P. - Werten auf Chargenunterschiede zurückzuführen. Auffallend sind unabhängig davon die erhöhten Faktor V-Aktivitäten (bezogen auf die jeweiligen S. N. P. - Werte), sowie ein im Durchschnitt erhöhter Fibrinogenspiegel. Es resultiert daraus, dass auch bei längerer Dauerbehandlung keine Beeinflussung von Gerinnungsfaktoren durch das Östriol erwartet werden kann.

d) Bei 31 Patienten mit obliterierender Angiopathie, die man einer peroralen Ovestin-Dauerbehandlung von 750 gamma pro die unterzog, wurden in einem Zeitraum von 18 Monaten Cholesterinwerte kontrolliert. Die Cholesterinbestimmungen wurden jeweils einmal vor der Behandlung (Nullwert) und in verschiedenen Zeitabständen während der Behandlung durchgeführt.

Die Tabelle 4 zeigt, dass durch die verhältnismässig hohen Östriol-Gaben - unter Berücksichtigung der methodischen Streuung von $\pm 10\%$ - keine signifikanten Änderungen der Cholesterinkonzentration im Blut hervorgerufen wird.

Zusammenfassung der In-vivo-Versuche:

Bei allen drei durchgeführten Versuchen:

- 1) Einmalige Injektion von 20 mg Östriol (Ovestin),
- 2) 10 Injektionen von je 20 mg Ovestin innerhalb von 14 Tagen,
- 3) 1 - 9 Monate langer peroraler Ovestingabe von 750 gamma pro die

werden die Gerinnungsaktivitäten, die Thrombozytenzahlen, sowie das Fibrinogen nicht verändert.

- 4) Durch perorale Ovestingabe von 750 gamma pro die in einem Zeitraum von 18 Monaten wurden keine signifikanten Änderungen der Gesamt-Cholesterinkonzentration im Blut hervorgerufen.

Tabelle 1a: Untersuchungen der Gerinnungsaktivitäten, der Thrombozytenzahlen und des Fibrinogens nach einer Injektion von 20 mg Östriol (Ovestin) bei männlichen Patienten mit obliterierender Arteriopathie.

Name und Alter in Jahren	Rek.-Zt. sec	Quick sec	Thr.-Zt. sec	R.-Pt. sec	Faktor V sec	Faktor VII sec	Thromboc. 1000	F' gen mg%
1) W. H., (50 J.)								
vor Inj.	158	13	--	34	38	36	-	-
15 min nach Inj.	129	13	--	35	38	35	-	-
30 min nach Inj.	132	13	--	35	39	36	-	-
2) R. H., (32 J.)								
vor Inj.	122	14	19	35	37	37	210	242
15 min nach Inj.	124	13	19	35	36	36	249	231
30 min nach Inj.	118	14	19	35	37	38	217	231
60 min nach Inj.	113	13	19	35	36	37	220	231
3) M. R., (59 J.)								
vor Inj.	117	13	19	34	39	38	153	228
15 min nach Inj.	115	14	20	34	38	40	151	228
30 min nach Inj.	110	13	20	35	39	39	139	228
60 min nach Inj.	131	14	19	35	40	39	137	204
4) W. O., (60 J.)								
vor Inj.	150	13	17	34	40	38	206	364
15 min nach Inj.	130	13	18	35	42	38	230	353
30 min nach Inj.	144	13	18	35	40	39	190	342
60 min nach Inj.	143	14	17	35	41	38	177	351
5) P. H., (72 J.)								
vor Inj.	141	13	22	33	36	37	196	347
15 min nach Inj.	143	13	21	33	38	37	220	362
30 min nach Inj.	133	13	22	33	37	37	194	338
60 min nach Inj.	141	13	22	34	37	37	191	338

Jeder angeführte Wert resultiert aus mindestens 4 Einzelbestimmungen.

Tabelle 1b: Untersuchungen der Gerinnungsaktivitäten, der Thrombozytenzahlen und des Fibrinogens nach einer Injektion von 20 mg Östriol (Ovestin) bei gesunden männlichen Vergleichspersonen

Name und Alter in Jahren	Rek.-Zt. sec	Quick sec	Thr.-Zt. sec	R.-Pt. sec	Faktor V sec	Faktor VII sec	Thromboc. 1000	F ^{ogen} mg%
1) P. A., (20 J.)								
vor Inj.	108	14	--	34	35	35	-	-
15 min nach Inj.	108	14	--	35	36	35	-	-
30 min nach Inj.	110	14	--	35	36	35	-	-
2) B. L., (23 J.)								
vor Inj.	138	14	--	33	37	35	-	-
15 min nach Inj.	129	14	--	33	38	35	-	-
30 min nach Inj.	125	14	--	33	38	35	-	-
3) E. A., (56 J.)								
vor Inj.	133	13	27	28	39	35	-	-
15 min nach Inj.	126	13	27	28	37	35	-	-
30 min nach Inj.	129	14	27	28	38	36	-	-
4) K. M., (20 J.)								
vor Inj.	151	15	17	36	42	39	224	226
15 min nach Inj.	132	15	17	36	43	39	218	206
30 min nach Inj.	140	15	17	35	44	39	212	206
60 min nach Inj.	155	16	18	36	42	40	-	-
5) U. A. (48 J.)								
vor Inj.	116	14	19	35	35	39	173	238
15 min nach Inj.	139	13	18	35	35	37	169	238
30 min nach Inj.	127	14	19	35	34	37	164	231
60 min nach Inj.	103	14	18	34	34	36	169	178
6) B. D., (25 J.)								
vor Inj.	145	13	17	27	37	33	-	-
5 min nach Inj.	139	13	18	28	36	34	-	-
60 min nach Inj.	138	13	17	28	37	34	-	-
7) W. W., (34 J.)								
vor Inj.	145	14	19	27	38	35	-	-
5 min nach Inj.	137	14	19	27	38	35	-	-
60 min nach Inj.	134	14	17	27	38	35	-	-
8) H. W., (35 J.)								
vor Inj.	120	13	17	34	37	38	202	196
5 min nach Inj.	118	14	18	35	38	39	198	178
60 min nach Inj.	133	14	18	34	39	39	201	178

Jeder angeführte Wert resultiert aus mindestens 4 Einzelbestimmungen.

Tabelle 1c: Untersuchungen der Gerinnungsaktivitäten, der Thrombozytenzahlen und des Fibrinogens nach einer Injektion von 20 mg Östriol (Ovestin) bei gesunden weiblichen Versuchspersonen.

Name und Alter in Jahren	Rek.-Zt. sec	Quick sec	Thr.-Zt. sec	R.-Pt. sec	Faktor V sec	Faktor VII sec	Thromboc. 1000	F' gen mg%
1) M. M., (14 J.)								
vor Inj.	139	14	28	34	39	35	159	262
15 min nach Inj.	137	14	27	34	39	36	172	228
30 min nach Inj.	-	--	--	--	--	--	-	-
60 min nach Inj.	134	14	27	33	38	34	173	280
2) K. K., (52 J.)								
vor Inj.	116	13	18	30	36	31	218	300
15 min nach Inj.	106	13	19	31	35	32	221	316
30 min nach Inj.	113	13	18	31	35	32	278	288
60 min nach Inj.	116	13	18	31	36	32	281	278
3) W. R., (29 J.)								
vor Inj.	153	15	16	32	38	37	-	-
5 min nach Inj.	145	15	17	33	39	37	-	-
60 min nach Inj.	150	14	17	32	39	38	-	-
4) S. A., (30 J.)								
vor Inj.	171	13	18	34	38	39	-	-
5 min nach Inj.	175	14	18	34	38	39	-	-
60 min nach Inj.	178	14	18	34	38	38	-	-

Jeder angeführte Wert resultiert aus mindestens 4 Einzelbestimmungen.

Tabelle 2: Untersuchungen der Gerinnungsaktivitäten, der Thrombozytenzahlen und des Fibrinogens bei i. v. -Dauerinjektion (10) von Östriol (Ovestin).

	Patienten			"Gesunde" Männer			"Gesunde" Frauen		
	1 Inj.	5 Inj.	10 Inj.	1 Inj.	5 Inj.	10 Inj.	1 Inj.	5 Inj.	10 Inj.
Rek. -Zt. (sec)									
vor Inj.	119	137	133	134	140	127	127	141	147
15 min nach Inj.	119	129	129	136	134	124	112	131	140
30 min nach Inj.	114	122	121	134	135	124	113	129	136
60 min nach Inj.	122	-	125	129	-	127	125	-	119
Quick (sec)									
vor Inj.	14	14	13	15	14	14	14	13	14
15 min nach Inj.	14	14	14	14	14	14	14	14	14
30 min nach Inj.	14	14	13	15	14	14	14	14	14
60 min nach Inj.	14	-	13	15	-	14	14	-	14
Thr. -Ut. (sec)									
vor Inj.	19	18	18	18	18	19	18	18	17
15 min nach Inj.	20	18	18	18	17	19	19	18	18
30 min nach Inj.	20	18	18	18	18	19	18	19	17
60 min nach Inj.	19	-	18	18	-	19	18	-	18
R. -Pt. -Zt. (sec)									
vor Inj.	35	36	34	36	35	35	32	33	34
15 min nach Inj.	35	35	34	36	35	35	33	33	34
30 min nach Inj.	35	35	35	35	35	35	31	32	32
60 min nach Inj.	35	-	35	35	-	35	32	-	33
Faktor V (sec)									
vor Inj.	38	37	38	38	37	36	37	38	38
15 min nach Inj.	37	37	37	39	37	36	37	38	37
30 min nach Inj.	38	37	37	39	37	37	35	39	35
60 min nach Inj.	38	-	38	38	-	37	37	-	37
Faktor VII (sec)									
vor Inj.	38	37	36	39	37	37	33	34	35
15 min nach Inj.	38	37	37	38	38	37	34	34	35
30 min nach Inj.	39	38	37	38	37	38	32	34	33
60 min nach Inj.	38	-	36	38	-	37	33	-	35
Thromboc. (1000)									
vor Inj.	182	178	159	199	199	210	189	218	221
15 min nach Inj.	200	185	173	194	199	192	196	227	204
30 min nach Inj.	178	193	166	188	201	203	-	232	240
60 min nach Inj.	179	-	177	169	-	197	227	-	186
F*gen (mg%)									
vor Inj.	226	227	228	232	200	210	281	287	296
15 min nach Inj.	229	212	220	222	202	203	272	282	279
30 min nach Inj.	229	221	211	219	204	193	288	281	283
60 min nach Inj.	217	-	232	-	-	204	279	-	294

Mittelwerte (resultierend aus jeweils mindestens 4 Einzelwerten) von jeweils 2 Versuchspersonen der oben genannten Gruppen.

Es ist keinerlei Beeinflussung durch das Östriol (Ovestin) erkennbar.

Tabelle 3: Untersuchungen der Gerinnungsaktivitäten, der Thrombozytenzahlen und des Fibrinogens bei peroraler Ovestingabe (1 - 9 Monate) von 750 μ pro die.

Patient	Alter Jahre	Beh.-Dauer Monate	Gesamt- Cholest. mg%	RR mm Hg	Rek.-Zt.		Quick sec	Thr.-Zt.		R.-Pt. sec	Faktor V		Faktor VII	Thromboc. 1000	F*gen mg%					
					vor	nach		vor	nach		vor	nach				vor	nach			
1) W. O.	60	1	345	120/80	168	150	14	13	17	24	34	37	40	37	38	194	205	364	364	
2) F. A.	69	1	352	135/80	81	129	13	14	24	27	34	31	32	37	30	29	-	-	-	
					(76)				(24)	(29)	(33)	(34)	(38)	(47)	(32)	(35)				
3) P. H.	72	2		190/110	137	139	14	13	30	22	--	33	--	36	--	37	188	196	350	347
4) G. L.	63	3	297	180/100	151	139	14	14	27	33	36	32	38	34	40	33	183	185	522	444
5) S. R.	64	6	169	130/90	131	161	15	13	25	28	--	30	--	41	--	35	151	191	262	266
							(25)	(31)												
6) S. J.	52	7	295	125/85	139	151	15	14	27	30	36	35	37	43	38	37	255	300	280	341
									(26)	(33)	(36)	(37)	(39)	(47)	(38)	(38)				
7) N. J.	63	9	276	140/85	133	140	14	13	24	23	32	34	31	38	34	34	230	137	282	263
							(25)	(30)	(33)	(35)	(35)	(44)	(35)	(37)						
8) G. L.	50	9	352	145/90	116	124	15	15	28	28	33	31	34	36	42	33	249	200	358	389
9) B. M.	57	9	260	135/70	182	128	15	13	27	30	32	34	33	31	--	38	197	209	353	327
Mittel- werte	56	5	294	145/90	141	140	14	14	24	28	34	33	35	37	37	35	206	218	346	343
							(25)	(31)	(34)	(35)	(37)	(46)	(35)	(37)						

Die dargestellten Einzelwerte (Mittelwerte aus mindestens 4 Einzelbestimmungen) wurden jeweils vor und nach der Behandlung ermittelt. Die eingeklammerten Werte (nicht überall bestimmt) entsprechen den am jeweiligen Versuchstag erhaltenen Standard-Normal-Plasma-Werten (S. N. P. - Werten).

Tabelle 4: Cholesterin-Werte (in mg%) vor und nach peroraler Ovestin-Behandlung.

[illegible]

VIII. DISKUSSION

Die Arbeiten von DUGUID weisen besonders darauf hin, dass die Blutgerinnung ein ätiologischer Faktor der obliterierenden Gefässerkrankungen sein kann. In diesem Zusammenhange richtet DUGUID (34) insbesondere die Aufmerksamkeit auf Gefässwandthromben und auf endovasale Gerinnungsstörungen. WITTE (114) nimmt eine enge Beziehung zwischen dem Blutgerinnungssystem und der Permeabilität des Gefässendothels an, die für eine normale Ernährung der Gefässwand verantwortlich ist. Er fand, dass eine Störung des dynamischen Gerinnungsgleichgewichtes - im Sinne einer herabgesetzten - Gerinnbarkeit - eine Steigerung der Gefässpermeabilität verursacht.

Die Tatsache, dass bei obliterierenden Gefässerkrankungen eine statistisch signifikant erhöhte Heparintoleranz, eine erhöhte Faktor V-Aktivität sowie eine Fibrinogenvermehrung nachweisbar ist (112), hat die Anwendung von Antikoagulantien besonders als Prophylaxe gerechtfertigt. Diese Therapie vermag auch weitgehend weitere Verschlüsse thrombotischer Natur zu verhindern. Die vorliegende Arbeit sollte feststellen, ob dem Östriol ein solcher gerinnungshemmender Effekt zukommt. Meist sind bisher auf diesem Gebiete das Follikelhormon bzw. das Östradiol und Stilbenpräparate sowie natürliche Extrakte geprüft worden. Gestützt wird diese Hypothese der Blutgerinnungswirkung nur durch wenige Untersuchungen. So konnten BAISSET u. M. (4) starke, zum Tode führende Hämorrhagien bei Hunden durch hohe Gaben von Östradiolbenzoat herbeiführen. SZIRMAI (107) konnte nur bei Stilbenpräparaten in wenigen Fällen eine Verlängerung der Prothrombin-Zeiten beobachten, während natürliche Follikelhormone keine Wirkung auf die Koagulation des Blutes ausübten.

Entgegenstehende Befunde mit weiblichen Sexualhormonen sind von MARIONI (55), CROIZAT (26) und MICHON (61) veröffentlicht, die gefunden haben, dass durch östrogene Substanzen hämorrhagische Diathesen gebessert werden können. In diesem Zusammenhange ist die Arbeit von HENGSTMANN und KLIEN (44) von besonderem Interesse, die unter anderem die Wirkung des Östradiols auf die Blutgerinnung in Abhängigkeit vom menstruellen Zyklus untersuchten. Sie fanden eine Faktor II-, V- und VII-Aktivitätserhöhung zwar nur in der Proliferationsphase des Zyklus, während das Östradiol in der Sekretionsphase unwirksam blieb.

Alle In-vivo-Versuche dieser Arbeit zeigen eindeutig, dass bei den angewendeten Dosierungen der östrogenen Substanz: Östriol (Ovestin der Organon-Werke) keine Wirksamkeit auf die Blutgerinnung festgestellt werden konnte. Ausserdem traten klinisch bei Dauerinjektionen, sowie bei monatelanger hoher peroraler Östriol-Medikation in keinem Fall thrombotische Prozesse oder hämorrhagische Komplikationen auf. Die vorliegenden experimentellen Befunde sprechen also gegen eine Gerinnungsänderung - sei es eine Verlängerung oder eine Verkürzung der Gerinnungszeiten - durch Östrioleinwirkung.

Als Nebenergebnis konnte in Übereinstimmung mit einer früheren in der Med. Poliklinik München durchgeführten grossen Untersuchungsreihe (112) in den meisten Fällen bei ausgeprägten Obliterationen der Gefässe auf arteriosklerotischer Basis eine Erhöhung des Fibrinogens im Blute bestätigt werden, während der Faktor V bei den hier untersuchten gefässkranken Patienten nicht signifikant gegenüber "gesunden" männlichen und weiblichen Vergleichspersonen verändert ist.

Es soll abschliessend darauf hingewiesen werden, dass nach CAGIANELLI u. M. die Empfindlichkeit des Blutes gegenüber Heparin deutlich durch Follikulin gesteigert werden konnte (23). Dieses berechtigt zu der Annahme, dass östrogene Substanzen, wenn auch nicht als Antikoagulantien, so doch vielleicht als Mastzellenstimulantien wirksam sind. Diese Effekte sind weitgehend unbekannt und wurden bisher noch nicht nachgeprüft. Ob sie nur die bekannten oder oben beschriebenen Serumlipoidbeeinflussungen betreffen, oder noch andere chemische Veränderungen im Blut hervorrufen, bleibt zu klären übrig.

IX. ZUSAMMENFASSUNG

1) Die Wirksamkeit des Östriols (Präparat: Ovestin der Organon-Werke) auf die Blutgerinnung bei Patienten mit obliterierender Arteriopathie und "gesunden" männlichen und weiblichen Vergleichspersonen, wurde an folgenden Gerinnungsmethoden vor und nach Hormonzugabe ermittelt:

- a) Rekalkifizierungszeit
- b) Thromboplastin-Zeit
- c) Thrombin-Zeit
- d) Rein-Prothrombin-Bestimmung
- e) Faktor V-Bestimmung
- f) Faktor VII-Bestimmung

2) Ergebnisse der In-vitro-Versuche:

Am Humanmischplasma wurden bei den oben genannten Methoden nur bei unphysiologisch hohen Östriolkonzentrationen Verlängerungen der Gerinnungszeiten erzielt. Die Thrombin-Zeit ändert sich jedoch auch bei der höchsten Dosierung nicht.

3) Ergebnisse der In-vivo-Versuche:

Die In-vivo-Versuche dieser Arbeit:

- a) Einmalige Injektion von 20 mg Östriol,
- b) 10 Injektionen von je 20 mg Östriol innerhalb von 14 Tagen,
- c) 1 - 9 Monate langer peroraler Östriolgabe von 750 gamma pro die

zeigen eindeutig, dass bei den angewendeten Dosierungen des Östriols keine Wirksamkeit auf die Blutgerinnung festgestellt werden konnte. Ausserdem traten klinisch bei Dauerinjektionen sowie bei monatelanger hoher peroraler Östriol-Medikation in keinem Fall thrombotische Prozesse oder hämorrhagische Komplikationen auf. Der Fibrinogengehalt des Blutes und die Thrombozytenzahlen blieben ebenfalls unverändert. Auch wurde die Gesamt-Cholesterinkonzentration durch perorale Behandlung von 750 gamma Ovestin pro die in einem Zeitraum von 18 Monaten nicht wesentlich beeinflusst. Die verschiedenen Östriolgaben wurden gut vertragen und führten zu subjektiven Besserungen der Krankheitsbilder.

4) Als Nebenergebnis konnte bei ausgeprägten Obliterationen der Gefässe auf arteriosklerotischer Basis eine Erhöhung des Fibrinogens im Blute nachgewiesen werden, während der Faktor V bei den hier untersuchten gefässkranken Patienten nicht signifikant gegenüber "gesunden" männlichen und weiblichen Vergleichspersonen verändert war.

X. LITERATURVERZEICHNIS

1. v. Albertini: Studien zur Ätiologie der Arteriosklerose.
Schweiz. Z. Path. 1, 3-22 (1938)
2. Arthner, J. und E. Gitsch:
Über Lokalwirkungen von Östriol.
Geburtsh. Frauenheilk. 19, 813-819 (1959)
3. Asang, E. und Mittelmeier:
Die systematisierte Endangiitis obliterans.
Arch. Kreisf. Forsch. 26, 143 (1957)
4. Baisset, A., P. Bessou, P. Montastruc, H. Planel:
Action hémorragique de fortes doses de benzotate d'oestradiol. Etude expérimentale sur le chien.
C. R. Soc. Biol. 150, Nr. 4, 788-790 (1956)
5. Barr, D. P.: Some chemical factors in the Pathogenesis of Atherosclerosis.
Circulation Vol. 8, Nr. 5, 641-655 (1953)
6. Barr, D. P.: Influence of Sex and Sex Hormones on Lipoproteins and the Pathogenesis of Atherosclerosis.
Bull. schweiz. Akad. med. Wiss. 13, 369-379 (1957)
7. Baruk, M. M., David, Racine, Vallencien:
Circulation cérébrale, facteurs hormonaux et pharmacodynamiques.
Soc. Neutrol, 1. juillet 1948
Ref.: Presse méd. 56, Nr. 48, 579 (1948)
8. Beller, F. K., H. Graf:
Gerinnungsphysiologische und Plasmaeiweissuntersuchungen bei normalen (Menses) und pathologischen uterinen Blutungen.
Arch. gynäk. 188, 411 (1957)
9. Blasius, R., K. Käfer, W. Seitz:
Untersuchungen über die Wirkung von Testosteron auf die kontraktile Strukturproteine des Herzens.
Klin. Wschr. 34, 324 (1956)
10. Bock, H. E.: Confer. Internisten-Kongress
Wiesbaden 1959
11. Bock, H. E.: Die Bedeutung der allergischen Pathogenese bei der Arteriitis.
Med. Klin., Berlin 51, 1708, (1956)

- 11a. Borchgrevink, C. F., R. Andersen, J. Hall, K. Hatteland and Ursin-Holm: "Premarin" as a haemostatic agent: Failure to demonstrate any laboratory or clinical effect.
Brit. med. J. 11, 1645-1647 (1960)
12. Bourgain, R., J. L. Beaumont:
Sang 24, 433 (1953)
13. Boyle, E.: Clinical and chemical Results of hypercholesterinemic Patients using Estrogen and/or Heparin Therapie on a long term Basis.
Bull. Schweiz. Akad. med. Wiss. 13, 381-383 (1957)
14. Boyle, E.: Effects of long-term Estrogen and Heparin administration on Serum Lipoprotein Levels in hypercholesterolemic Humans.
Circulation 10, 587 (1954)
15. Brown, J. B.: Urinary excretion of oestrogenes during menstrual cycle.
Lancet 268, 320-323 (1955)
16. Brown, J. S. L.: Cited by Collip, J. B. in
Proc. California Acad. med. 1
17. Brown, J. B. and G. F. Marrian:
Metabolic reduction of 16- α -hydroxy-oestrol to oestriol in man.
J. Endocrin. 15, 307-309 (1957)
18. Brown, J. B.: The relationship between urinary Estrogens and estrogens produced in the body.
J. Endocrin. 16, 202 (1957)
19. Brown, H. Z., J. Philips, B. M. Kagan:
Role of reticuloendothelial system in Vitamin A and cholesterol metabolism.
Metabolism 1, 349 (1952)
20. Burckhardt, W.: Zur Behandlung peripherer funktioneller Durchblutungsstörungen, insbes. mit Sexualhormonen.
Schweiz. med. Wschr. 76, Nr. 45, 1147-1150 (1946)
21. Büchner, F.: Spezielle Pathologie
Urban und Schwarzenberg / 1956
22. Büchner, F.: Symposium über Arteriosklerose
Basel 1956, 127-138

23. Cagianelli, M. A., S. Caltabiano, L. Cavallini:
Eparina e ormoni. III Influenza della follicolina sulla coagulazione del sangue e sulla sensibilità all'eparina.
Rass. Fisopat. 29, 684-690 (1957)
24. Catel, W. und H. Schotola:
Über die Beziehungen zwischen Thrombozyten, Menstruation und Corpus-luteum-Hormon.
Med. Klin. 36, 973 (1940)
25. Copley, A. L. :
VII. Congr. der Soc. Int. d. Ematol.
Rom 1958
26. Croizat, P. :
Glandes endocrines et troubles de U' hémostase.
Rev. Practiciens 1952, 1585-1591.
27. Deutsch, E. :
Die Blutgerinnungsfaktoren.
F. Deuticke-Verlag/Wien 1955, p.133
28. Deutsch, E. :
Die Blutgerinnungsfaktoren.
F. Deuticke-Verlag/Wien 1955 pp. 7-62
29. Dietrich, A. :
Wesen und Bedingungen der Thrombose und Embolie.
Klin. Wschr. 1, 54 (1931)
30. Dietrich, A. :
Thrombose und ihre Grundlagen und ihre Bedeutung.
Berlin-Wien 1932
31. Diezel, P. B. :
Histochemische Befunde an der Gefäßwand bei Arteriosklerose.
Verh. Ges. Path. 41, 102 (1957)
32. Doisy, E. A., S. A. Thayer, L. Lewin und J. M. Curtis:
A new triatomic alcohol from the urin of pregnant women.
Proc. Soc. exp. Biol. and Med. 28, 88-89, (1930)
33. Duguid, J. B. :
Thrombosis as a factor in the pathogenesis of aortic atherosclerosis.
J. of Path. and Bact. 60, 57 (1948)
34. Duguid, J. B. :
Symposium über Arteriosklerose
Basel 1956, pp. 73-80.
35. Edward, A., M. D. Edwards and J. B. Hamilton:
Testosteron propionate as a therapeutic agent in patients with organic disease of the peripheral vessels.
New England J. Med. 220, 865 (1939)

36. Eilert, M. L. : Effect of Estrogens on the Partition of Serum Lipids in female Patients.
Metabolism Vol. 2, 137-145 (1953)
37. Eppinger, H. : Permeabilitätspathologie.
Springer, Wien 1949
38. Gertler, M. M., M. Sc., Stanley Marion Garn, Ph. and J. Lerman:
The interrelationships of Serum Cholesterol, Cholesterol Esters, and Phospholipids in Health and Coronary Artery Disease.
Circulation 2, 205-214 (1950)
39. Goddon, J. O., E. A. Hines jr. :
Studies of intermittend claudication:
II) Effect of androgen and an androgen-estrogen combination in the treatment of intermittend claudication.
Proc. Staff. Meet. Mayo Clin. 30, 491-496 (1955)
40. Gofman, J. W., H. B. Johnes, F. T. Lindgren, T. P. Lyon,
H. A. Elliott and B. Strisower:
Blood lipids and human Atherosclerosis.
Circulation 2, 161-178 (1950)
41. Goossens, N. und H. Gastpar:
Antikoagulantienfibel. Blutgerinnung und Praxis der Antikoagulantientherapie.
J. F. Lehmanns Verlag, München 1957.
42. Gutman, N., P. Constantinides:
Inhibition of experimental atherosclerosis by sulfated alginic acid.
Arch. Path. (Chicago) 59, 717 (1955)
43. Heller, J. H., R. M. Meier, R. Zucker und G. W. Mast:
The effect of natural and synthetic estrogens on reticuloendothelial system function.
Endocrinology 61, 235 (1957)
44. Hengstmann, H. und D. Klien:
Der Einfluss der weiblichen Sexualhormone auf die Faktoren des Prothrombinkomplexes und den Gerinnungsvorgang.
Dtsch. Arch. klin. Med. 205, 561-572 (1959)
45. Hertz, R., W. Tullner, B. B. Westfal, A. G. Morrow and M. K. Emge:
Intravenous admiration of massive dosages of estrogen to the human subject; blood levels attained.
Proc. Soc. exp. Biol. and Med. 72, 187 (1949)

46. Horlick, L. and L. N. Katz:
The relationship of atheromatosis development
in the chicken to the amount of cholesterol ad-
ded to the diet.
Amer. Heart J. 38, 336-349 (1949)
47. Hueck, W.: Morphologische Pathologie.
G. Thieme-Verlag/Leipzig 1955 p. 517.
48. Hueck, Anatomisches zur Frage nach Wesen und Ur-
sache der Arteriosklerose.
Münch. med. Wschr. 1920, 535, 573, 606.
49. Johnson, F.: Changes in plasma prothrombin, Ac.-globulin
and Antithrombin concentrations following
intravenous administration of estrogens.
Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) 94, 92 (1957)
50. Jürgens, R.: in Thrombose und Embolie,
Hamburger Symposium (Stuttgart 1954)
51. Klima, R. und J. Beyreder:
Über die Wirkungen von Gallensäuren bei
Stenokardie und peripheren Durchblutungs-
störungen.
Wien. med. Wschr. 1949, 142-144.
52. Koller, F.: Symposium über Arteriosklerose.
pp. 81-91 (Basel 1956)
53. Kuntz, A. and N. M. Sulkin:
Lesions induced in rabbits by cholesterol
feeding, with special reference to their ori-
gin.
Arch. of Path. 47, 248-260 (1949)
54. Lindner, J.: Erweiterte histochemische Untersuchung zur
Arteriosklerose.
Verh. dtsch. Ges. Path., 41. Tg., 108 (1957)
55. Marioni, G. F. e R. Coen:
Comportamento di alcuni fattori dell'emo-
coagulazione dopo somministrazione di estrogeni.
Valsalva 33, 261-267 (1957)
56. Mac Lagan, N. F., I. D. Billimoria:
Food lipids and blood coagulation.
Lancet 271, 235 (1956)
57. Marrian, G. F. and W. S. Bauld:
Isolation of fourth Koberchromogen from urine
of pregnant women.
Biochem. J. (London) 58, 36 (1954)

58. Marrian, G. F., E. J. D. Watson and M. Panattoni:
Isolation of ketonic dihydroxy Koberchromogen
from urine of pregnant women.
Biochem. J. (London) 65, 12 (1957)
59. Marrian, G. F.: The urinary estrogens and their quantitative
determination.
Cancer, Philadelphia 10, 704 (1957)
60. Marrian, G. F.: Chemistry of Estrin.
Biochem. J. 24, 1021-1030 (1930)
61. Michon, P., Rémigy, J. Vincent:
Hémophilies traitées par injections cristallines
et implantations d'œstrogènes.
Sang. 22, 326-335 (1951)
62. Molnar, St. und J. Petrányi:
Beiträge zum Mechanismus der peripheren
Gefäßwirkung des Stilbens.
Z. klin. Med. 141, 726-730 (1942)
63. Mönckeberg, J. G.: Über die reine Medialverkalkung der Extre-
mitätenarterien und ihr Verhalten zur Ar-
teriosklerose.
Virchows Arch. path. Anat. 171, 141 (1903)
64. Morawitz, P.: Zur Kenntnis der Vorstufen des Fibrinfer-
mentes.
Hofmeisters Beitr. chem. Physiol. Path.
4, 381 (1903)
65. Moskowitz, M. S., A. A. Moskowitz and W. L. Bradford Jr.:
Changes in serum lipids and coronary arteries
of the rat in response to estrogens.
A.M.A. Arch. Path. 61, 245-263 (1956)
66. Muntau, E. und P. U. Fechner:
Über die blutdrucksenkende Wirkung des Fol-
likelhormons bei Graviden.
Zbl. Gynäk. 73, Nr. 14, 1212 (1951)
67. Näf, R.: Weitere Erfahrungen mit Sexualhormonen
sowie neue Untersuchungen mit Dihydroergota-
min und Percoten zur Behandlung peripherer
Durchblutungsstörungen.
Praxis (Bern 1948), 37/27, 503-509.
68. Nestel, P. J.: Fibrinolytic activity of the blood in intermit-
tent claudication.
Lancet 2, 373-374 (1959)

69. Nicol, T.: Female reproductive system in guinea-pig: intra-vitam staining, fat production; influence of hormones.
Trans. roy. Soc. Edinb. 58, 2 (1935)
70. Nishiyama: zitiert bei Schallock (95)
71. Nolte-Bilaudelle, R.: Über das Verhalten einzelner Gerinnungsfaktoren bei obturierenden Gefäßkrankheiten.
Klin. Wschr. 35, 726 (1957)
72. Oliver, M. F. and G. S. Boyd: Endocrine aspects of coronary sclerosis.
Lancet 1956 II, 1273-1276.
73. Oliver, B. B. and B. Friedman: The effect of estrogen therapy of patients with angina pectoris.
Amer. J. med. Sci. 231, Nr. 2, 205-211.
74. Owren, P. A.: I. Int. Tg. über Thrombose und Embolie.
p. 65 (Basel 1954)
75. Pearlman, W. H.: Chemistry and metabolism of the estrogens. In: Hormones, Physiology, Chemistry and Applications Vol. 1 (N. Y.): Acad. Press, chap. 10, 351-405 (1948)
76. Pick, R., J. Stamler, S. Rodbard and L. N. Katz: The inhibition of coronary atheromatosis in cholesterol-feed chicks receiving estrogens.
Circulation, Vol. 4, Nr. 3, 468 (1951)
77. Pick, R., J. Stamler, S. Rodbard and L. N. Katz: The inhibition of coronary atherosclerosis by estrogens in cholesterol-feed chicks.
Circulation, Vol. 6, 276-280 (1952)
78. Pick, R., J. Stamler, S. Rodbard and L. N. Katz: Estrogen-induced regression of coronary atherosclerosis in cholesterol-feed chicks.
Circulation (N. Y.) 6, 858-861 (1952)
79. Puck, A. und K. A. Hübner: Die Wirkungen des Östriols auf Uterus und Vagina des Kaninchens und Meerschweinchens und auf die Symphyse des Meerschweinchens.
Acta endocrin. 22, 191-202 (1956)
80. Puck, A.: Die Wirkungen von Östriol bei Dysmenorrhoe, Entzündungen im weiblichen Genitale, Pruritus und Beschwerden der Klimax.
Münch. med. Wschr. 41 (1957)

81. Quick, A. J. : Chain reaction in coagulation of blood. Its theoretical and clinical significance.
Sang. 25, 726 (1954)
82. Ratschow, M. : Zur Gefäßwirkung der Sexualhormone.
Zbl. f. Inn. Med. 60, Nr.18, 378-380 (1939)
83. Ratschow, M. : La vasoafinidad de las hormonas sexuales.
Angiologia (Barcelona) 4, 163-178 (1952)
84. Ratschow, M. : Leistungen und Leistungsgrenzen der Sexualhormone als Kreislaufmittel.
Endokrinologie 26, 157-171 (1949)
85. Ratschow, M. und H. C. Klostermann:
Experimentelle Befunde zur Gefäßwirkung der Sexualhormone und ihre Beziehung zur Klinik der peripheren Durchblutungsstörungen.
Z. klin. Med. 135, 198-211 (1939)
86. Ratschow, M. und M. L. Steckner:
Weitere Befunde zur Gefäßwirkung der Sexualhormone.
II. Mitteilung
Z. klin. Med. 136, 140-150 (1939)
87. Ratzenhofer, M. und Schauenstein:
Verh. dtsch. Ges. Path. 35, 233 (1952)
88. Rivin, A. U. and Sim P. Dimitroff:
The incidence and severity of atherosclerosis in estrogen-treated males and in females with a hypoestrogenic or a hyperestrogenic state.
Circulation 9, 533-539 (1954)
89. Robinson, R. W., W. D. Cohen and N. Higano:
Estrogen replacement therapy in women with coronary atherosclerosis.
Ann. intern. Med. 48, 95-101 (1958)
90. Robinson, R. W., N. Higano, W. D. Cohen, R. C. Sniffen and J. W. Sherer:
Effects of estrogen therapy on hormonal functions and serum lipids in men with coronary atherosclerosis.
Circulation 14, 365-372 (1956)
91. Rössle, R. : Über die serösen Entzündungen der Organe.
Virch. Arch. 311, 252 (1944)
92. Rössle, R. : Die geweblichen Äusserungen der Allergie.
Wien.klin. Wschr. 1, (1932)

93. Rokitansky, C.: Über einige der wichtigsten Krankheiten der Arterien.
Wien, K. K. Hof- und Staatsdruckerei (1852)
94. Rotter, W.: Arteriosklerose, Bad Nauheimer Fortbildungslehrgang
Band 23, 8-20. (Verlag Steinkopff Darmstadt 1958)
95. Schallock, G.: Arteriosklerose, Bad Nauheimer Fortbildungslehrgang
Band 23, 20-30 (Verlag Steinkopff, Darmstadt 1958)
96. Schaub, F.: Das Herz beim Myxödem und Hypothyreose.
Ergebn. innere Med. u. Kdhkd. N.F. 9, 1 (1958)
97. Schettler, G.: Fettstoffwechselveränderungen bei Arteriosklerose.
Hdb. inn. Med. 7, 2. Teil (Berlin-Göttingen-Heidelberg 1955)
98. Schettler, G.: zitiert bei Ratschow: Angiologie.
Georg Thieme-Verlag (Stuttgart 1959), p.683.
99. Schulz, F.H.: Das Fibrinogen.
Georg Thieme-Verlag (Leipzig 1953)
100. Snapper: (Wien. klin. Wschr. 666 (1932))
zitiert bei Mühlbeck, O.:
Die weiblichen Sexualhormone in der Pharmakotherapie.
Hans Huber, 241-246 (Bern 1948)
101. Stabel, W.: Zur Hormontherapie bei Durchblutungsstörungen und stenokardischen Beschwerden.
Schweiz. med. Wschr., 1270-1272 (1951)
102. Stamler, J., R. Pick and L. N. Katz:
Estrogen prophylaxis of cholesterol-induced coronary atherogenesis in chicks given adrenal corticoids or ACTH.
Circulation 10, 247-250 (1954)
103. Stamler, J., L. N. Katz, R. Pick and S. Rodbard:
VI) Hormone cardiovascular interrelations.
Dietary and hormonal factors in experimental atherogenesis and blood pressure regulation.
Recent. Progr. Hormone Res. 11, 401-452 (1955)

104. v. Studnitz, W. und D. Berezin:
Das Verhalten der elektrophoretischen Proteinfraktionen im Serum von Frauen nach Gaben von androgenen und östrogenen Hormonen.
Klin. Wschr., 1239-1242 (1956)
105. Sturtevant, F.M.: Hypotensive activity of natural and synthetic estrogens in metacorticoid hypertensive rates.
Proc. Soc. exper. Biol. and Med. 93, 550-551 (1956)
106. Szego, C.M. and S. Roberts:
The nature of circulating estrogen.
Proc. Soc. exper. Biol. and Med. 61, 161-164 (1946)
107. Szirmai, E.: Experimentelle Untersuchungen der Beziehungen zwischen auf weiblichen Genitalien einwirkenden Hormonen und der Koagulation des Blutes.
Folia haemat. (Lpz.) 73, 80-92 (1955)
108. Taylor, C. and M.D. Walker:
Uste of Testosteron propionate and estrogenic substance in treatment of essential hypertension, angina pectoris and peripheral vascular disease.
J. clin. Endocrin. 2, 560-568 (1942)
109. Thannhauser, S.J.:
Xanthomatosis.
J. Mt Sinai Hosp. 17, 70 (1950)
110. Thannhauser, S.J.:
Bedeutung der intrazellulären Speicherung von Cholesterin in der Intima und der extrazellulären Niederschlagsbildung von Cholesterin in den tieferen Schichten der Gefäßwand für die Pathogenese der Gefäßwandschädigung.
Medizinische, 599-604 (1952)
111. Thurnherr u. M.: Symposium über Arteriosklerose.
Basel 1956, pp. 432-446.
112. Walcher, A., N. Goossens, H. Hess und W. Stumpf:
Heparintoleranz und Gerinnungsfaktoren bei obliterierender Arteriopathie.
Klin. Wschr. 38, 952 (1960)
113. Witte, S. und D. Bressel:
Über die Thrombokinas-Aktivität der Blutgefäße.
Folia haemat. Neue Folge 2/3 (1958)

114. Witte, S.: Über eine intravasale Funktion der Blutgerinnung.
Medizinische 27/28, 1095 (1958)
115. Wuest, J.H., jr., M.D. Thomas J. Dry, M.B., and Jesse E. Edwards, M.D.: The degree of coronary atherosclerosis in bilaterally oophorectomized women.
Circulation, Vol. 7, 801-808, (1953)
116. Zöllner, N.: Arteriosklerose, Stoffwechsel und Ernährung.
Münch. med. Wschr. 100, 365 (1958)
117. Zondeck, B.: The fate of follicular hormone in the living body.
Lancet 227, 356 (1934)

Herrn Professor Dr. W. SEITZ bin ich für die Übernahme des Referates zu besonderem Dank verpflichtet.

Herrn Dr.med. A. WALCHER möchte ich für die Überlassung des Themas und für seine ständige Hilfsbereitschaft meinen herzlichen Dank aussprechen.

L E B E N S L A U F

Am 3.1.1935 wurde ich als Sohn des Apothekers Dr. Heinrich Barich und seiner Ehefrau Hildegard Barich geb. Holländer in Uelzen/Hannover geboren. Ich verlebte dort meine Kindheit, ging in Uelzen in die Volksschule und anschliessend in die dortige Oberschule. Im Frühjahr 1956 nach bestandenem Abitur immatrikulierte ich mich an der Medizinischen Fakultät der Philipps-Universität Marburg und legte dort 1958 das Physikum ab. Un der Universität München absolvierte ich anschliessend die klinischen Semester und blieb dort bis zum ärztlichen Staatsexamen im Herbst 1961.

